

PARIS

LAURBOUÏÈRE

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Marie - Pierre BOULMIER

née le 13 Avril 1942 à MAISONS ALFORT (94)

Attaché - Assistant à la Faculté de Médecine de PARIS -

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 27 Octobre 1971

ETUDE DES EFFETS DE DEUX INHIBITEURS,

β - ADRENERGIQUES SUR LA CONDUCTION

AURICULO - VENTRICULAIRE -

Président : M. J.R. BOISSIER - Professeur

THÈSE
pour le
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

Marie - Pierre BOULMIER
née le 13 Avril 1942 à MAISONS ALFORT (94)
Attaché - Assistant à la Faculté de Médecine de PARIS -

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 27 Octobre 1971



ETUDE DES EFFETS DE DEUX INHIBITEURS
 β - ADRENERGIQUES SUR LA CONDUCTION
AURICULO - VENTRICULAIRE -

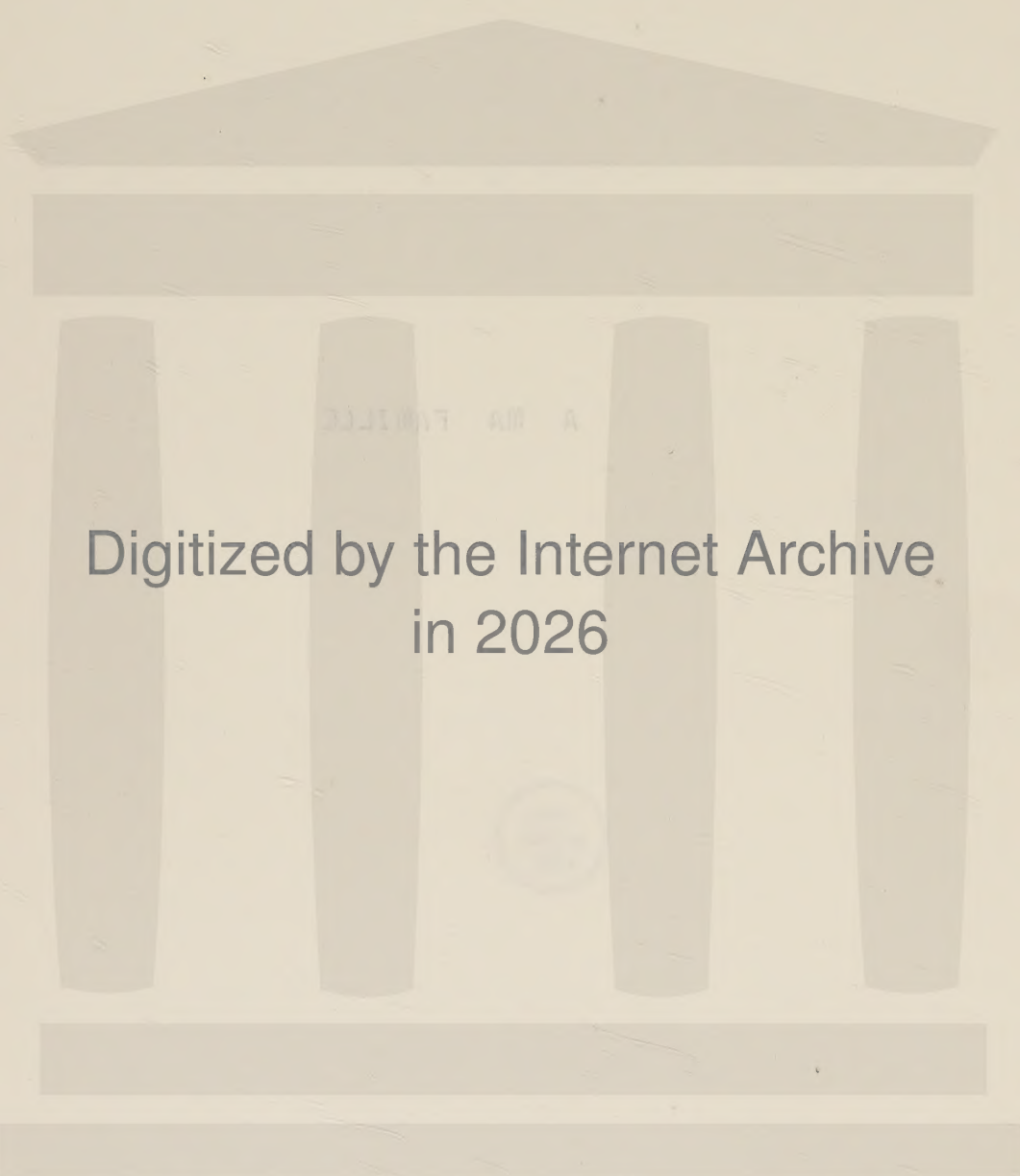
Président : M. J.R. BOISSIER - Professeur



A Monsieur le Professeur J. G. GILLON

A MA FAMILLE

En témoignage de notre respectueuse
gratitude et de notre admiration.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552011_0002

A Monsieur le Professeur J.R. BOISSIER

dont la clarté et la richesse de
l'enseignement ont su guider nos
premiers pas en pharmacologie et
dont la confiance nous a permis
de nous consacrer à cette spécia-
lité.

En témoignage de notre respectueuse
gratitude et de notre admiration.

A Monsieur le Professeur agrégé J.F. GIUDICELLI

qu'il trouve ici, l'expression de nos
remerciements pour l'ensemble des
conseils qu'il nous a apportés tout au
long de ce travail.

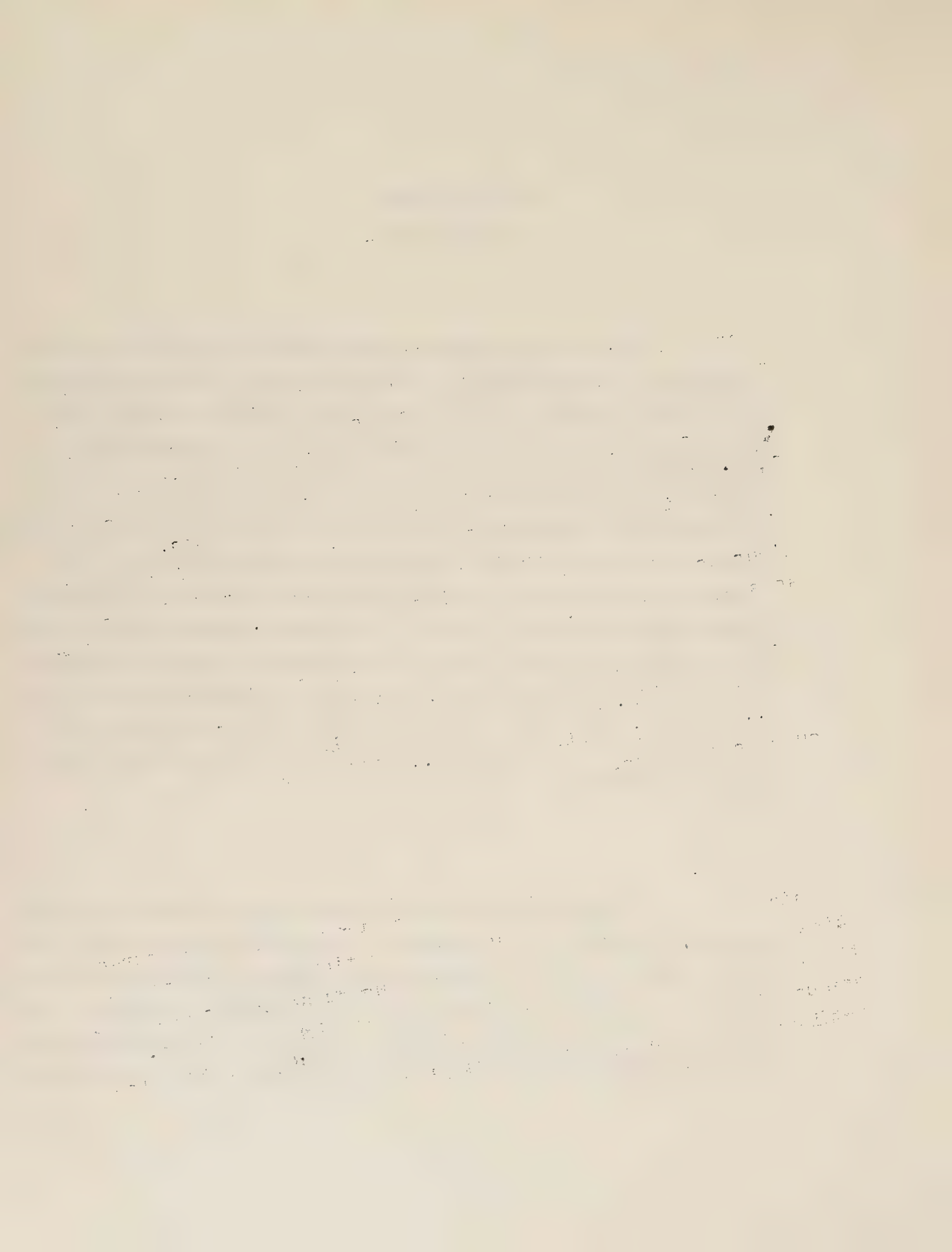
A Monsieur le Docteur J.L. DEMASSIEUX

En témoignage de notre respect et
de notre profonde reconnaissance.

INTRODUCTION

Des cinq paramètres cardiaques que sont le chronotropisme, l'inotropisme, le tonotropisme, le bathmotropisme et le dromotropisme (ARNOULD et Coll., 1960), les deux derniers sont certainement les moins facilement accessibles au pharmacologue. Cette difficulté tient probablement à de nombreux facteurs tant théoriques que méthodologiques. En effet, les fonctions dromotrope et bathmotrope sont étroitement liées l'une à l'autre et toute substance susceptible d'agir sur l'une de ces fonctions entraîne le plus souvent un retentissement sur l'autre. En outre, l'influence exercée par le système nerveux végétatif sur les différentes fonctions cardiaques (DUCHENE-MARULLAZ et Coll., 1960 ; DUCHENE-MARULLAZ et LAVARENNE, 1961, 1962 ; JOURDAN, 1962 ; DUCHENE-MARULLAZ et Coll., 1963 b ; ARNOULD et Coll., 1964) vient encore compliquer le problème.

L'étude de la fonction dromotrope (DROMOS = course) consiste à mesurer la vitesse de propagation tout au long du tissu nodal de l'onde d'excitation issue du noeud de KEITH et FLACK et qui est à l'origine de la contraction cardiaque. Ce noeud de KEITH et FLACK, point de départ de l'activité automatique cardiaque est situé sous l'épicarde dans la paroi de



l'oreillette droite juste au-dessous de l'abouchement de la veine cave supérieure. Il apparaît à la surface du cœur sous la forme d'une zone blanchâtre allongée.

L'onde d'activation se propage à partir de ce noeud vers les oreillettes d'abord et les ventricules ensuite :

- au niveau des oreillettes :

L'activation se répand en tâche d'huile. Il n'existe pas de voie de conduction différenciée et c'est le muscle cardiaque qui est le support de l'onde d'activation. La dépolarisation auriculaire donne naissance, sur l'ECG, à une onde arrondie (P), de faible amplitude qui précède le complexe ventriculaire.

En 1 à 2/10 de seconde, l'onde d'activation auriculaire atteint le noeud interauriculaire de TAWARA. Ce noeud situé à la partie postéro-inférieure de la cloison interauriculaire, près de l'abouchement du sinus coronaire est constitué par un amas de fibres musculaires en réseau. Après avoir fait relais dans le noeud d'ASCHOFF-TAWARA, l'onde de stimulation se dirige vers les ventricules en suivant successivement le faisceau de HISS, qui fait suite au noeud d'ASCHOFF-TAWARA, et les ramifications du réseau de PURKINJE.

- au niveau des ventricules :

Le système nerveux autonome, comme nous l'avons déjà dit, agit en permanence sur cette conduction auriculo-ventriculaire (JOURDAN, 1962 ; DUCHENE-MARULLAZ et Coll., 1966 a). Ainsi, le sympathique, par l'intermédiaire de la stimulation des récepteurs β -adrénergiques, tend à faciliter cette conduction tandis que le parasympathique, par l'intermédiaire du pneumogastrique (ARNOULD et Coll., 1964) et par la stimulation de récepteurs cholinergiques, agit dans le sens d'une freination.

Cet effet du système parasympathique improprement appelé tonus "cardiomodérateur" mais qui est aussi "dromomodérateur" (ARNOULD et Coll., 1964), l'emporte en règle générale sur celui du sympathique.

Il existe par conséquent en permanence au niveau du coeur un certain degré de modération de la fonction dromotrope, masquant un tonus dromotrope positif de nature sympathique sous-jacent.

L'influence permanente qu'exerce le système sympathique sur la fréquence cardiaque se fait principalement par l'intermédiaire des voies cardio-accélératrices droites (DUCHENE-MARULLAZ et Coll., 1961, 1963 b, 1964, 1966 b). Au contraire, c'est à la fois par les voies droites et gauches que le même système facilite en permanence la conduction auriculo-ventriculaire (DUCHENE-MARULLAZ et Coll., 1963 a, 1968).

Depuis l'apparition du DCI (POWELL et SLATER, 1958), de nombreux autres inhibiteurs β -adrénergiques ont été découverts : le pronéthanolol (BLACK et STEPHENSON, 1962), l'INPEA (TEOTINO et Coll., 1963), le propranolol (BLACK et Coll., 1964), le sotalol (MJ 1999), (LARSEN et Coll., 1965), le Kö 592 (ICI 45, 763), (ENGELHART, 1965), l'alprénolol (H 56/28) (BRANDSTROM, 1966), l'oxprénolol (Ba 39.089) (GRANDJEAN et Coll., 1966), le practolol (ICI 50, 172), (DUNLOP et SHANKS, 1968), le prinodolol (LB 46), (SAAMELI, 1967), (GRUDICELLI et Coll. 1969), etc .. qui permettent une étude plus approfondie du rôle joué par le système sympathique dans la conduction auriculo-ventriculaire.

Ainsi, différents travaux réalisés avec le propranolol ont montré que cette substance pouvait avoir une action double sur la conduction auriculo-ventriculaire.

Tout d'abord, elle bloque les effets dromotropes positifs des catécholamines (SHANKS, 1966 b ; NAKANO-KUSAHARI, 1966 ; WOLFSON et Coll., 1966 ; GAAL et Coll. 1966) et de la stimulation du ganglion stellaire (SHANKS, 1966 b) ; DUCHENE-MARULLAZ et Coll. 1967 a). Ainsi, ROUSE (1966) chez le chien anesthésié atropiné, donc à l'abri de tout tonus cardiomodérateur, a montré au moyen d'électrodes exploratrices implantées d'une part dans la région du noeud de KEITH et FLACK et d'autre part au voisinage de la branche droite du faisceau de HISS que le propranolol à la dose de 5 mg/kg diminue la conduction auriculo-ventriculaire et s'oppose aux effets dromotropes positifs de l'adrénaline et de la stimulation du ganglion stellaire.

Par ailleurs, le propranolol exerce également une action dépressive propre sur la fonction dromotrope. Ainsi, DUCHENE-MARULLAZ et Coll. (1967 a) précisent que l'action dromotrope négative propre du propranolol mesurée chez le Chien atropiné et bistellectomisé, c'est-à-dire soustrait à toute influence sympathique ou parasympathique (coeur dénervé) est de 12 % à la dose de 2,5 mg/kg. Toutefois, cette double action du propranolol inhibitrice de la stimulation de β -récepteurs et dépressive propre ne se retrouve pas avec tous les inhibiteurs β -adrénergiques. Ainsi, BOISSIER et Coll. (1970 a) ont montré que si le practolol (ICI 50, 172), (DUNLOP et SHANKS, 1968) se comportait, mais à un degré moindre, comme le propranolol, un autre inhibiteur β -adrénergique, le prindolol (LB 46) (SAAMELI, 1967), (GIUDICELLI et Coll. 1969), était par contre dépourvu de la seconde action, à savoir l'effet dépresseur myocardique (Tableaux I et II).

Enfin, un autre inhibiteur β -adrénergique, l'INPEA, étudié dans le même travail (BOISSIER et Coll., 1970 a), s'est révélé être très différent des précédents puisqu'il exerçait paradoxalement un effet dromotrope positif surtout marqué chez l'animal atropiné et bistellectomisé.

L'observation de ce phénomène soulève un certain nombre de problèmes. S'agit-il de la traduction d'une activité intrinsèque β -stimulante de l'INPEA (MEESTER et Coll., 1965 ; SOMANI et LUM, 1965 ; FITZGERALD, 1969) qu'on retrouve avec beaucoup d'autres inhibiteurs β (MORAN et PERKIN, 1958 ; James et NADEAU, 1963 ; FOLLE et AVIADO, 1965 ; SOMANI et LUM, 1965 ; ABLAD et BROGARD, 1967 ; BRUNNER et Coll., 1968 ; PARRATT et WADSWORTH, 1969 ; FITZGERALD, 1969 ; TURNER et WILSON, 1969) ? S'agit-il d'un effet stimulant propre sans rapport avec le système adrénergique en général ? S'agit-il d'un effet influençable par le pouvoir rotatoire ? Nous avons cherché dans le présent travail à répondre à certaines de ces questions, d'autant plus que nous disposions des formes racémique, dextrogyre et lévogyre de l'INPEA. Par ailleurs, dans l'espoir de tenter de systématiser l'influence du pouvoir rotatoire sur la conduction auriculo-ventriculaire, nous avons également étudié l'action exercée par les isomères dextrogyre et lévogyre du propranolol sur la fonction dromotrope.

Inhibiteurs β Doses cumulatives (mg/kg)	Chiens Atropinés	Chiens Atro- pinés + Bis- tellectomisés	Conclusions
Practolol ICI 50 172 3 mg/kg	Dromotropisme  - 26 %	Dromotropisme  - 10 %	L'ICI 50 172 déprime la fonction dromo- trope 1) par suppres- sion du tonus sympathique, 2) par action dépressive directe.
Prinodolol LB 46 3 mg/kg	Dromotropisme  - 18 %	Dromotropisme 0	Le LB 46 réduit la fonction dromotrope 1) par suppres- sion du tonus sympathique, 2) sans action dépressive.

TABLEAU II

CHAPITRE I

MATERIEL ET METHODES

La technique que nous avons utilisée pour la mesure de la fréquence ventriculaire maximale est celle décrite par ARNOULD et Coll. (1963) et DUCHENE-MARULLAZ et Coll. (1963 a).

1- Principe :

La méthode consiste à étudier les variations de la fréquence auriculaire maximale que le ventricule est capable d'intégrer, de suivre. Lorsque l'on stimule par des électrodes implantées, le noeud de KEITH et FLACK à des fréquences de plus en plus élevées, on provoque des contractions de plus en plus rapprochées des ventricules, simultanément la pression artérielle s'abaisse, la force contractile augmente et le rythme ventriculaire s'accroît, survient un moment où le ventricule n'arrive plus à suivre la fréquence imposée par le noeud de KEITH et FLACK et il "lâche" ; c'est la fréquence ventriculaire maximale ; le "lâchage" se traduit par une remontée brusque et fugace de la pression artérielle, et un manque dans l'enregistrement des contractions ventriculaires. Les variations de la force ventriculaire maximale sous l'influence d'une substance traduisent celles de la conduction auriculo-ventriculaire engendrée par cette substance.

2- Méthodes :

Des chiens bâtards, de l'un ou l'autre sexe, pesant de 8 à 12 kg, anesthésiés au chloralose (125 mg/kg, i.v.) (l'anesthésie est complétée si besoin au nembutal, 1 à 10 mg/kg, i.v.) sont trachéotomisés et ventilés artificiellement (pompe Palmer AC HP 1/4).

Les différents paramètres qui suivent sont enregistrés sur un polygraphe HEWLETT PACKARD 7700 :

- la pression artérielle carotidienne est mesurée au moyen d'un capteur de pression HEWLETT PACKARD 267 A.
- la force contractile à l'aide d'une jauge de contrainte cousue sur le ventricule droit (BONIFACE et Coll., 1953 ; COTTEN, 1953).

Pression artérielle et jauge sont reliées à deux tiroirs 350-3000 C.

- Le rythme cardiaque mesuré au moyen d'un cardiotachymètre HEWLETT PACKARD 350-3400 A.

- Les électrodes d'enregistrement de l'électrocardiogramme sont reliées à un ensemble électronique 350-2700 C.

3- Protocole expérimental :

On commence par déterminer la fréquence ventriculaire maximale (FVM) que les ventricules sont capables de suivre avant toute injection de substance. Cette détermination s'effectue à l'aide de deux électrodes de stimulations distantes de un centimètre fixées au niveau du nœud de KEITH et FLACK (zône blanche au pied de la veine cave supérieure) et branchées à un stimulateur double impulsion "Equipements Industriels", type ST II B n° 356. Certains des paramètres de la stimulation sont constants :

- voltage : 1 volt.
- Durée de stimulation : 50 ms,
- Temps de chaque série de stimulation : 12 secondes.

Par contre, la fréquence de stimulation est augmentée progressivement toutes les 3 minutes (300-307-315-322, etc ...) et l'on détermine la fréquence la plus élevée que le ventricule peut suivre coup pour coup. Cette fréquence est appelée "fréquence ventriculaire maximale". On répète trois fois cette mesure et on calcule la moyenne des valeurs obtenues.

Selon les substances étudiées, une ou plusieurs séries expérimentales ont été étudiées; Il s'agissait soit :

a) d'animaux atropinés : animaux ayant reçu 1 mg/kg, i.v., de sulfate d'atropine.

b) d'animaux atropinés et bistellectomisés : la stellectomie est pratiquée dans un premier temps à gauche, puis à droite. L'animal étant placé en décubitus latéral, la cage thoracique est ouverte sur quelques centimètres au niveau du deuxième espace intercostal, très postérieurement. Un écarteur est ensuite placé et permet de découvrir le ganglion étoilé, près de la colonne vertébrale et situé en arrière de gros troncs artériels (aorte - artères pulmonaires). Les diverses branches sont alors disséquées avant d'être coupées une à une, puis une partie de la chaîne ganglionnaire descendante est arrachée avec le ganglion.

c) d'animaux atropinés, bistellectomisés et prétraités par le propranolol (1 mg/kg).

4- Substances utilisées :

a) Les chlorhydrates de DL, (+) et (-) N-isopropyl-p-nitrophényléthanolamine (INPEA) (TEOTINO et Coll., 1963 ; ALMIRANTE et MURMANN, 1966 ; SOMANI et Coll., 1966).

b) Les chlorhydrates de DL, (+) et (-) Propranolol (BLACK et Coll., 1964 ; HOWE et SHANKS, 1965 ; WHITSITT et LUCCHESI, 1967).

Ces substances sont dissoutes dans le soluté de ClNa à 9 % et administrées dans une veine saphène cathétérisée. Toutes les doses indiquées sont des doses cumulatives et sont exprimées en sels.

NOMS	F O R M U L E	Poids Moléculaire	Solubilité
	Radical aryl ou aryloxy-méthyl substitué	Chaîne Iso-propyl Amino 2 éthanol	
	$ \begin{array}{c} \text{R} \longrightarrow \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{NH} - \text{CH} \\ \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad / \quad \backslash \\ \text{CH} \qquad \qquad \qquad \text{CH} \quad \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array} $		
INPEA	$ \begin{array}{c} \text{O}_2\text{N} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{NH} - \text{CH} \\ \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad / \quad \backslash \\ \text{OH} \qquad \qquad \qquad \text{CH} \quad \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array} $	244	sous forme de chlorhydrate soluble dans l'eau
PROPRA NOLOL	$ \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 - \text{OCH}_2 - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{NH} - \text{CH} \\ \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad / \quad \backslash \\ \text{CH} \qquad \qquad \qquad \text{CH} \quad \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array} $	259	sous forme de chlorhydrate soluble dans l'eau

5- Etude statistique des résultats :

Les résultats ont été analysés statistiquement ;
chaque résultat est accompagné de l'écart type à la moyenne :

$$m \pm \frac{s}{\sqrt{n}}$$

où
m = moyenne
s = écart type
n = nombre d'expériences.

La signification de ces résultats a été étudiée au moyen du
test t de Student.

CHAPITRE II

ACTION DE L'INPEA SUR LA CONDUCTION AURICULO-VENTRICULAIRE

Dans ce chapitre, nous avons étudié successivement, l'action de l'INPEA racémique, puis de ses deux formes dextrogyre et lévogyre.

1- Effets du DL-INPEA sur la conduction auriculo-ventriculaire :

Cet effet du DL-INPEA a été étudié dans les trois types de conditions expérimentales décrits précédemment :

- animaux atropinés,
- animaux atropinés et bistellectomisés,
- animaux atropinés, bistellectomisés et prétraités par le propranolol.

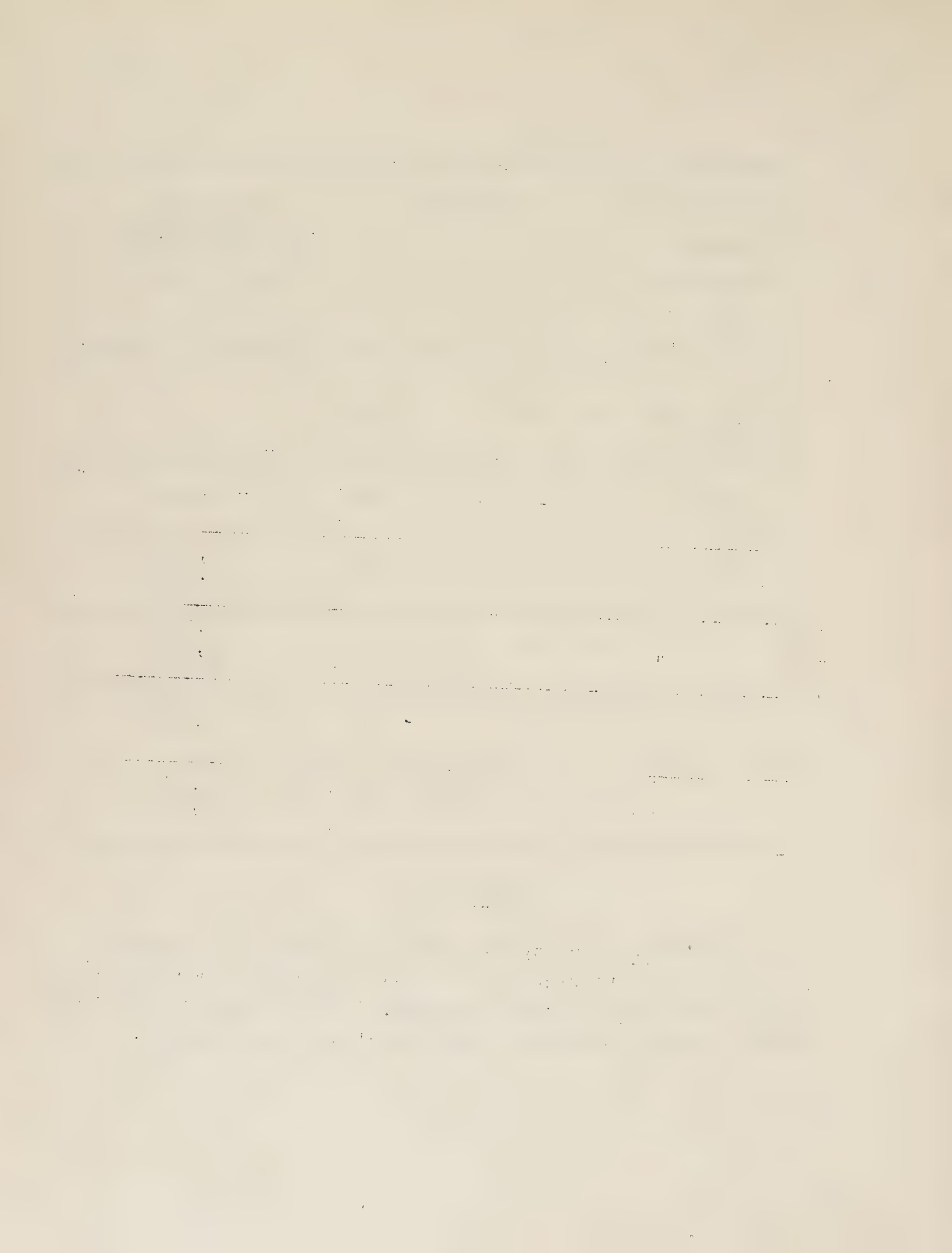
a) Animal atropiné :

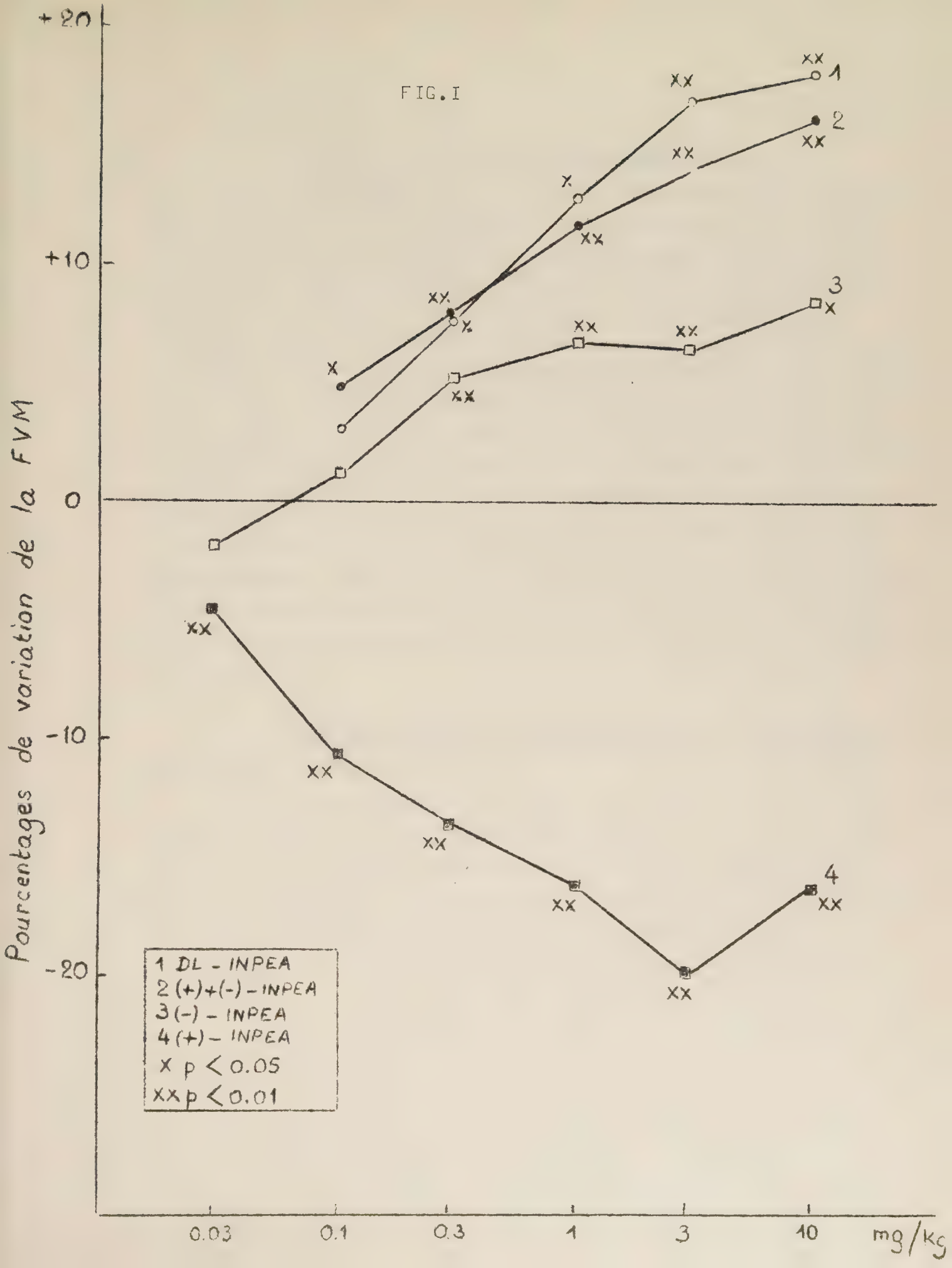
Dans cette série d'expériences, on peut s'attendre à observer la résultante de l'action propre et de la suppression du tonus sympathique. Le Tableau III regroupe les moyennes ($\pm$ écart type) des pourcentages de variation de la FVM observés sous l'influence du DL-INPEA. On voit sur ce tableau que chez l'animal atropiné, le DL-INPEA augmente de manière non significative la FVM, notamment aux doses de 1 à 3 mg/kg.

=====							
"	"	CHIENS n°				"	"
" DL-INPEA	"					" Moyennes	"
" Doses	"					" (+ écart type)	"
" cumulatives	"	1	2	3	4	" des variations	"
" (mg/kg	"	!	!	!		" (en %) de la	"
"	"	!	!	!		" FVM	"
=====							
" 0	"	!	!	!		"	"
" (Valeur FVM)	"	230	327	317	399	"	"
" témoin	"	!	!	!		"	"
=====							
" 0,100	"	-	-	-	392	" - 1,7	"
"	"	!	!	!		"	"
=====							
" 0,300	"	225	332	354	387	" + 2,0	"
"	"	!	!	!		" ± 3,34	"
=====							
" 1	"	249	352	354	397	" + 6,72	"
"	"	!	!	!		" ± 2,56	"
=====							
" 3	"	247	340	352	399	" + 5,55	"
"	"	!	!	!		" ± 2,35	"
=====							
" 10	"	195	332	354	390	" - 1,07	"
"	"	!	!	!		" ± 5,53	"
=====							

TABLEAU III

Moyenne (+ écart type) des pourcentages de variation de la FVM sous l'influence de doses croissantes et cumulatives de DL-INPEA chez l'animal atropiné. Il faut noter sur ce tableau qu'aucune variation observée n'est significative.





b) Animal atropiné et bistellectomisé :

Le Tableau IV et la figure 1 indiquent les moyennes ($\pm$ écart type) des pourcentages de variation de la FVM, sous l'influence du même inhibiteur β -adrénergique chez le Chien atropiné et bistellectomisé. Chez le Chien à coeur totalement dénervé où l'on met donc en évidence l'action propre de la substance sur la conduction auriculo-ventriculaire, le DL-INPEA accroît la FVM de manière significative à partir de 0,300 mg/kg. Cet effet, plus marqué que chez l'animal atropiné, est significatif dès la dose de 0,3 mg/kg. Etant donné qu'un certain nombre d'inhibiteurs β -adrénergiques ont à certaines doses des propriétés β -stimulantes (activité intrinsèque), il est permis de se demander si l'effet facilitateur observé avec l'INPEA sur la conduction auriculo-ventriculaire n'est pas de cette nature (β -stimulant). C'est pourquoi nous avons entrepris une troisième série d'expériences, dans laquelle un prétraitement au propranolol permet de supprimer tout effet β -stimulant (activité intrinsèque).

c) Animal atropiné, bistellectomisé et prétraité au propranolol (1 mg/kg) :

Le Tableau V et la figure 2 indiquent les moyennes ($\pm$ écart type) des pourcentages de variation de la FVM sous l'influence du DL-INPEA chez le Chien à coeur totalement dénervé prétraité par le propranolol (1 mg/kg). On observe encore une augmentation de la FVM significative à partir de 0,300 mg/kg, ce qui prouve qu'il ne s'agit pas d'un effet β -stimulant.

DL-INPEA	CHIENS n°					Moyennes ($\pm$ écart type) des Variations (en %) de la FVM
Doses cumulatives (mg/kg)	1	2	3	4	5	
0 (Valeur FVM) témoin	279	232	279	279	262	
0,100	-	-	-	-	270	
0,300	307	232	300	315	282	+ 7,6 ^a $\pm$ 2,14
1	309	227	330	327	315	+12,84 ^a $\pm$ 4,06
3	304		337	330	315	+17,0 ^b $\pm$ 2,75
10	-	-	332	330	307	+18,06 ^c $\pm$ 0,62

TABLEAU IV

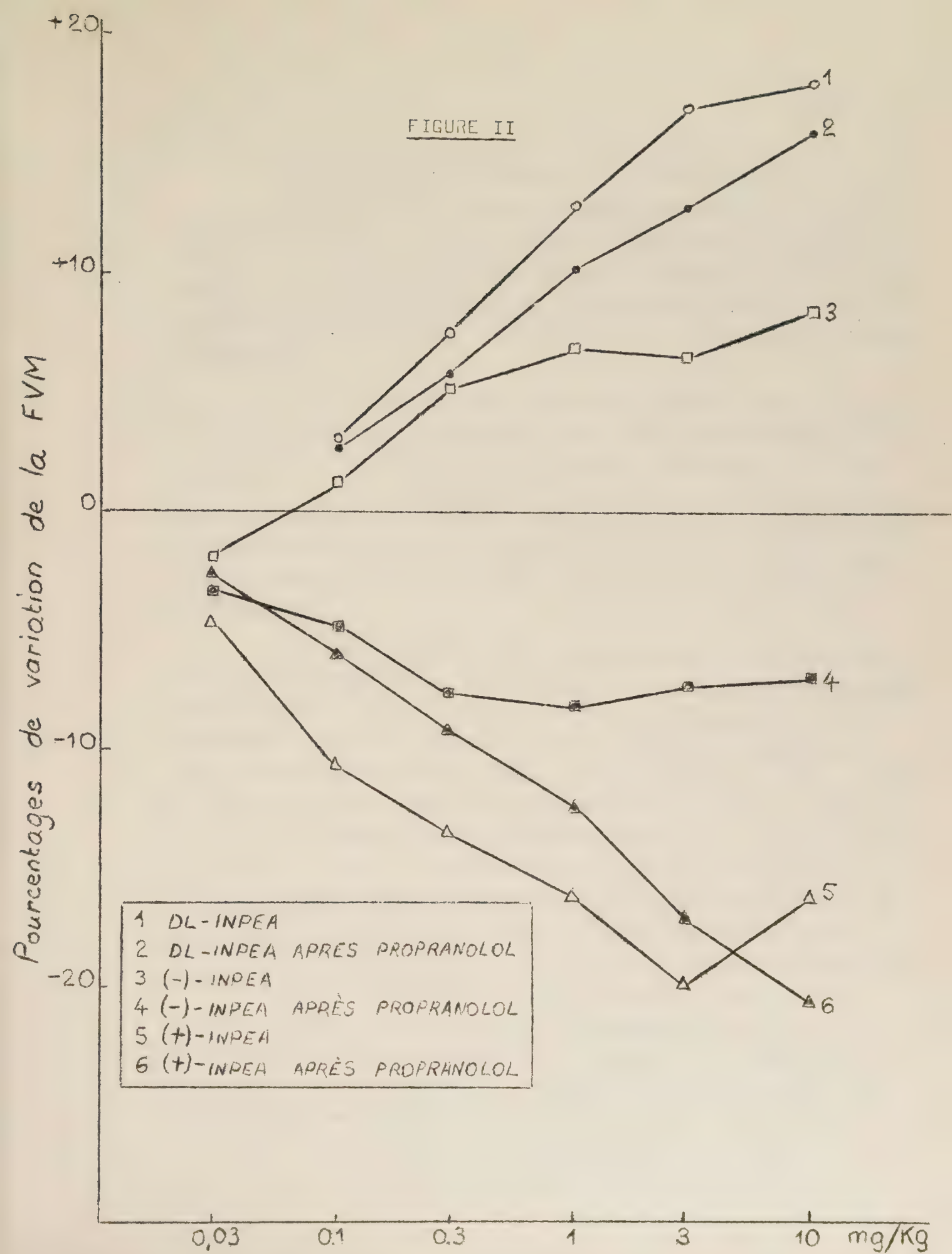
Moyennes ($\pm$ écart type) des pourcentages de variation de la FVM sous l'influence de doses croissantes et cumulatives de DL-INPEA chez l'animal atropiné et bistellectomisé.

a : variation significative ($p < 0.05$)

b : variation significative ($p < 0.01$)

c : variation significative ($p < 0.001$)

FIGURE II



d) Discussion (Tableau VI, schématique) :

Avec l'INPEA, substance dépourvue d'action "quinidine-like" (SOMANI et Coll., 1965 ; LEVY, 1968 ; FITZGERALD, 1969), on n'observe pas, chez l'animal atropiné et bistellectomisé, de diminution, mais au contraire une augmentation significative de la fonction dromotrope à partir de 0,300 mg/kg (Tableau IV).

Cette augmentation est moins marquée chez l'animal seulement atropiné, puisqu'elle est alors partiellement neutralisée par une action de sens inverse résultant de la suppression du tonus sympathique (Tableau III). En effet, alors que chez l'animal atropiné et bistellectomisé, on observe une augmentation de 17 % aux doses de 3 mg/kg, chez le Chien seulement atropiné, l'augmentation n'est plus que de 5 % à la même dose.

Le mécanisme de cette amélioration de la conduction auriculo-ventriculaire sous l'influence du DL-INPEA n'apparaît pas clairement. On pouvait penser qu'il s'agissait là de la traduction de l'activité intrinsèque β -sympathomimétique de cette substance (SOMANI et Coll. 1965 ; MEESTER et Coll., 1965 ; FITZGERALD, 1969). Mais il n'en est rien puisque les effets du DL-INPEA subsistent après un prétraitement par le propranolol (BOISSIER et Coll., 1970 b). Ainsi, à la dose de 3 mg/kg, on retrouve encore, après propranolol, une augmentation de 12 % (Tableau V). Il semble donc que l'on soit en présence d'un effet facilitant direct du DL-INPEA sur la conduction auriculo-ventriculaire, indépendant de tout mécanisme adrénergique.

Dans le but de tenter d'élucider ce phénomène et disposant des formes dextrogyre et lévogyre de l'INPEA, nous avons complété ce travail par l'étude des effets exercés par ces deux autres formes.

CHIENS n°						Moyennes ($\pm$ écart type) des variations (en %) de la FVM
	1	2	3	4		
Valeur FVM témoin	240	255	232			
Valeur FVM après Propranolol (1 mg/kg)	210	232	210	255		
DL-INPEA Doses cumulatives (mg/kg)						
0,030	210	234	217	-		+ 1,4 $\pm$ 0,98
0,100	212	232	225	-		+ 2,7 $\pm$ 2,2
0,300	217	240	225	277		+ 5,6 ^a $\pm$ 1,7
1	222	255	240	285		+10,32 ^b $\pm$ 2,19
3	227	262	247	-		+12,8 ^a $\pm$ 2,7
10	240	270	247	-		+16,03 ^c $\pm$ 0,8

TABLEAU V

Moyennes ($\pm$ écart type) des pourcentages de variations de la FVM sous l'influence de doses croissantes et cumulatives de DL-INPEA chez l'animal atropiné, bistellectomisé et prétraité par le Propranolol (1 mg/kg).

a : variation significative ($p < 0.05$)
b : variation significative ($p < 0.01$)
c : variation significative ($p < 0.001$)

	Chiens Atropinés	Chiens atropinés + bistellectomisés	Propranolol + Chiens Atro- pinés + Bis- tellectomisés
DL-INPEA	 + + 5 %	 +++ 17 %	 ++ 12 %
Conclusions	L'action stimu- lante propre est partielle- ment neutrali- sée par les ef- fets de la sup- pression du tonus sympa- thique.	Le DL-INPEA exerce une ac- tion stimulante propre sur le coeur dénervé.	L'action stimu- lante propre n'est pas due à un effet β -stimu- lant, puisqu'el- le n'est pas sup- primée par le propranolol.

TABEAU VI (Schématique)

2- Effets du (-)-INPEA sur la conduction auriculo-ventriculaire.

Comme précédemment, les effets du (-)-INPEA ont été étudiés dans trois séries expérimentales :

a) Animal atropiné :

Le Tableau VII indique les moyennes ($\pm$ écart type) des pourcentages de variation de la FVM observés sous l'influence du (-)-INPEA chez l'animal atropiné. Il apparaît sur ce tableau que le (-)-INPEA réduit de manière significative la FVM (-11 %) à partir de 1 mg/kg. Ces résultats s'opposent à ce qui a été observé précédemment avec la forme DL qui ne modifiait pas significativement la FVM.

b) Animal atropiné et bistellectomisé :

Le Tableau VIII et la figure 1 indiquent les moyennes ($\pm$ écart type) des pourcentages de variation de la FVM observés sous l'influence du (-)-INPEA chez l'animal atropiné et bistellectomisé.

Chez le Chien à coeur totalement dénervé, où l'on met donc en évidence l'action propre de la substance sur la conduction auriculo-ventriculaire, le (-)-INPEA augmente de manière significative la FVM (5 %) à partir de 0,300 mg/kg, comme dans le cas de la forme racémique de l'INPEA. Comme précédemment, nous avons donc une troisième série d'expériences:

c) Animal atropiné, bistellectomisé et prétraité par le propranolol (1 mg/kg) :

Le Tableau IX et la figure 2 indiquent les moyennes ($\pm$ écart type) des pourcentages et cumulatives (-)-INPEA chez le Chien atropiné et bistellectomisé, prétraité par le propranolol (1 mg/kg).

=====						
"	"	CHIENS n°			"	"
"	(-)-INPEA	"	"	"	"	Moyennes
"	"	"	!	!	"	(± écart type)
"	Doses	1	2	3	"	des variations
"	cumulatives	"	!	!	"	(en %) de la
"	(mg/kg)	"	!	!	"	FVM
=====						
"	0	"	!	!	"	"
"	(Valeur FVM)	325	!	339	!	345
"	témoin	"	!	!	"	"
=====						
"	0, 30	"	!	!	345	"
"	"	"	!	!	"	"
=====						
"	0,100	"	317	!	315	!
"	"	"	!	!	332	"
"	"	"	!	!	"	- 4,36
"	"	"	!	!	"	± 1,37
=====						
"	0,300	"	294	!	300	!
"	"	"	!	!	342	"
"	"	"	!	!	"	- 7,26
"	"	"	!	!	"	± 3,28
=====						
"	"	"	!	!	"	a
"	1	"	282	!	292	!
"	"	"	!	!	324	"
"	"	"	!	!	"	-11
"	"	"	!	!	"	± 2,50
=====						
"	3	"	270	!	285	!
"	"	"	!	!	315	"
"	"	"	!	!	"	-13,8
"	"	"	!	!	"	± 2,61
=====						
"	"	"	!	!	"	b
"	10	"	!	279	!	296
"	"	"	!	!	"	-15,9
"	"	"	!	!	"	± 1,7
=====						

TABLEAU VII

Moyennes (± écart type) des pourcentages de variation de la FVM sous l'influence de doses croissantes et cumulatives de (-)-INPEA chez l'animal atropiné.

a : variation significative ($p < 0.05$)

b : variation significative ($p < 0.01$)

"	"	"	"	"	"	"	"	"	"
"	(-)-INPEA	"		CHIENS n°	"		Moyennes	"	"
"		"	1	!	2	!	3	!	4
"	Doses	"					(± écart type)	"	"
"	cumulatives	"					des variations	"	"
"	(mg/kg	"					(en %) de la	"	"
"		"					FVM	"	"
"		"						"	"
"	0	"						"	"
"	(Valeur FVM)	"	264	!	281	!	232	!	315
"	témoin	"						"	"
"		"						"	"
"		"						"	"
"	0,030	"			273	!	225	!	315
"		"						- 1,93	"
"		"						± 0,96	"
"		"							"
"	0,100	"	272	!	279	!	227	!	230
"		"						+ 1,22	"
"		"						± 1,58	"
"		"							"
"		"							"
"	0,300	"	282	!	300	!	237	!	332
"		"						+ 5,22	b
"		"						± 1,09	"
"		"							"
"	1	"	285	!	307	!	240	!	337
"		"						+ 6,85	b
"		"						± 1,24	"
"		"							"
"	3	"	285	!	309	!	240	!	330
"		"						+ 6,47	b
"		"						± 1,48	"
"		"							"
"	10	"	279	!	313	!			
"		"						+ 8,45	"
"		"						± 2,85	"
"		"							"

TABLEAU VIII

Moyennes (± écart type) des pourcentages de variation de la FVM sous l'influence de doses croissantes et cumulatives de (-)-INPEA chez l'animal atropiné et bistellectomisé;

a : variation significative (p < 0.05)

b : variation significative (p < 0.01)

=====					
"	"	CHIENS n°			" Moyennes
"	"	!	!	!	" ($\pm$ écart type) "
"	" 1	!	2	!	" des variations "
"	"	!	!	!	" (en %) de la "
=====					
FVM					
=====					
" (Valeur FVM)	" 300	!	197	!	242 "
" témoin	"	!	!	!	" "
=====					
" Valeur FVM	"	!	!	!	" "
" après propranolol	" 298	!	180	!	200 "
" (1 mg/kg)	"	!	!	!	" "
=====					
" (-)-INPEA	"	!	!	!	" "
" Doses	"	!	!	!	" "
" cumulatives	"	!	!	!	" "
" (mg/kg)	"	!	!	!	" "
=====					
" 0,030	" 285	!	174	!	195 "
"	"	!	!	!	" - 3,36 ^b "
"	"	!	!	!	" $\pm$ 0,52 "
=====					
" 0,100	" 275	!	174	!	187 "
"	"	!	!	!	" - 5,83 ^a "
"	"	!	!	!	" $\pm$ 1,31 "
=====					
" 0,300	" 273	!	165	!	187 "
"	"	!	!	!	" - 7,7 ^c "
"	"	!	!	!	" $\pm$ 0,60 "
=====					
" 1	" 264	!	174	!	180 "
"	"	!	!	!	" - 8,23 "
"	"	!	!	!	" $\pm$ 2,49 "
=====					
" 3	" 269	!	180	!	175 "
"	"	!	!	!	" - 7,4 "
"	"	!	!	!	" $\pm$ 3,78 "
=====					
" 10	"	!	180	!	172 "
"	"	!	!	!	" - 7,0 "
"	"	!	!	!	" $\pm$ 7 "
=====					

TABLEAU IX

Moyennes ($\pm$ écart type) des pourcentages de variation de la FVM sous l'influence de doses croissantes et cumulatives de (-)-INPEA chez l'animal atropiné et bistellectomisé, prétraité par le propranolol (1 mg/kg).

a : variation significative ($p < 0.05$)
b : variation significative ($p < 0.01$)
c : variation significative ($p < 0.001$)

Chez l'animal atropiné et bistellectomisé, nous avons vu que la forme lévogyre de l'INPEA augmente de manière significative la conduction auriculo-ventriculaire (6 % à partir de 0,300 mg/kg), comme le fait déjà la forme DL. Chez l'animal prétraité par le propranolol, cet effet est inversé par le propranolol et la conduction auriculo-ventriculaire décroît de manière significative à partir de 0,030 mg/kg.

d) Discussion (Tableau X, schématique) :

La forme lévogyre de l'INPEA possède une action stimulante modérée sur la conduction auriculo-ventriculaire chez l'animal atropiné et bistellectomisé. Mais à la différence de ce que l'on observe avec le DL-INPEA, cette action stimulante est supprimée et même inversée par le propranolol (BOISSIER et Coll. 1970 b).

S'agit-il alors de l'abolition par ce dernier d'une activité intrinsèque β -stimulante du (-)-INPEA ou d'une interaction non spécifique entre ces 2 substances ? C'est probablement la deuxième solution qu'il faut retenir, car s'il s'agissait seulement de l'abolition d'en effet β -stimulant, il n'y aurait pas inversion de cet effet. Quoiqu'il en soit, chez l'animal atropiné, l'action stimulante du (-)-INPEA sur la fonction dromotrope est également inversée, probablement du fait de la suppression du tonus sympathique au fur et à mesure que le blocage β -adrénergique s'instaure.

	Chiens Atropinés	Chiens Atro- pinés + Bis- tellectomisés	Propranolol + Chiens Atro- pinés + Bis- tellectomisés
(-)-INPEA	 -11 %	 + 6 %	 - 7 %
Conclusions	L'action sti- mulante propre est partielle- ment neutrali- sée par les ef- fets de la sup- pression du tonus sympa- thique.	Le (-)-INPEA exerce une ac- tion stimulan- te propre sur le cœur dé- nervé.	L'action sti- mulante propre du (-)-INPEA est inversée par le propa- nolol.

TABLEAU X (Schématique)

3- Effets du (+)-INPEA sur la conduction auriculo-ventriculaire :

Comme précédemment, les effets du (+)-INPEA ont été étudiés dans trois types particuliers de conditions expérimentales :

- chez l'animal atropiné,
- chez l'animal atropiné et bistellectomisé,
- chez l'animal atropiné, bistellectomisé et prétraité par le propranolol.

a) Animal atropiné :

Le Tableau XI indique les moyennes ($\pm$ écart type) des pourcentages de variation de la fréquence ventriculaire maximale observés sous l'influence du (+)-INPEA chez l'animal atropiné. Sur ce tableau, on note que le (+)-INPEA réduit de manière significative la FVM dès la dose de 0,100 mg/kg, alors qu'avec la forme lévogyre, il fallait atteindre des doses plus élevées (1 à 10 mg) pour relever une diminution significative.

b) Animal atropiné et bistellectomisé :

Le Tableau XII et la figure 1 indiquent les moyennes ($\pm$ écart type) des pourcentages de variation de la fréquence ventriculaire maximale observés sous l'influence du (+)-INPEA chez l'animal atropiné et bistellectomisé.

Chez le Chien à coeur totalement dénervé, où l'on met donc en évidence l'action propre de la substance sur la conduction auriculo-ventriculaire, le (+)-INPEA réduit de manière significative la fréquence ventriculaire maximale dès la dose de 0,030 mg/kg, alors qu'avec la forme lévogyre, on observait une augmentation de la conduction auriculo-ventriculaire. La réduction de la FVM par le (+)-INPEA est plus importante que celle observée avec la forme DL.

"=====						
" (+)-INPEA	"	CHIENS n°			" Moyennes	"
" Doses	"				" (+ écart type)	"
" cumulatives	"	1	2	3	" des variations	"
" (mg/kg)	"	!	!		" (en %) de la	"
"=====						
" 0	"	!	!		" FVM	"
" (Valeur FVM)	"	372	357	332	"	"
" témoin	"	!	!		"	"
"=====						
" 0,030	"	366	349	307	" - 3,76	"
"	"	!	!		" ± 1,87	"
"=====						
" 0,100	"	348	339		" - 5,70 ^b	"
"	"	!	!		" + 0,70	"
"=====						
" 0,300	"	335	328	279	" -11,3 ^a	"
"	"	!	!		" ± 2,35	"
"=====						
" 1	"	330	302	267	" -15,3 ^b	"
"	"	!	!		" ± 2,42	"
"=====						
" 3	"	318	292	185	" -25,6	"
"	"	!	!		" ± 9,34	"
"=====						
" 10	"	285	285	189	" -28,7	"
"	"	!	!		" ± 7,18	"
"=====						

TABKEAU XI

Moyennes ($\pm$ écart type) des pourcentages de variation de la FVM sous l'influence de doses croissantes et cumulatives de (+)-INPEA chez l'animal atropiné.

a : variation significative ($p < 0.05$)

b : variation significative ($p < 0.01$)

=====									
"	(+)-INPEA	"	CHIENS n°					"	Moyennes
"	Doses	"	!	!	!	!	!	"	(+ écart type)
"	cumulatives	"	1	!	2	!	3	!	des variations
"	(mg/kg)	"	!	!	!	!	!	"	(en %) de la
"		"						"	FVM
=====									
"	0	"	!	!	!	!	!	"	
"	(Valeur FVM)	"	354	!	234	!	251	!	
"	témoin	"		!		!		!	
=====									
"	0,030	"	334	!	222	!		!	- 4,65 ^c
"		"		!		!	270	!	+ 0,51
=====									
"	0,100	"	319	!	194	!	236	!	-10,7 ^c
"		"		!		!	255	!	+ 1,88
=====									
"	0,300	"	317	!	174	!	225	!	-13,6 ^c
"		"		!		!	262	!	+ 3,37
=====									
"	1	"	318	!	165	!	212	!	-16,2 ^b
"		"		!		!	262	!	+ 4,06
=====									
"	3	"		!	155	!	210	!	-19,9 ^a
"		"		!		!	252	!	+ 5,07
=====									
"	10	"		!		!		!	-16,3 ^b
"		"		!		!	207	!	+ 2,57
=====									

TABLEAU XII

Moyennes ($\pm$ écart type) des pourcentages de variation de la PVM sous l'influence de doses croissantes et cumulatives de (+)-INPEA chez l'animal atropiné et bistellectomisé.

a : variation significative ($p < 0.05$)
b : variation significative ($p < 0.01$)
c : variation significative ($p < 0.001$)

Comme pour la forme récémique de l'INPEA, une troisième série d'expériences a été réalisée, dans laquelle un prétraitement au propranolol permet de supprimer tout effet β -stimulant (activité intrinsèque).

c) Animal atropiné, bistellectomisé, et prétraité au propranolol (1 mg/kg) :

Le Tableau XIII et la figure 2 indiquant les moyennes ($\pm$ écart type) des pourcentages de variation de la fréquence ventriculaire maximale observés sous l'influence de doses croissantes et cumulatives de (+)-INPEA chez le Chien atropiné, bistellectomisé et prétraité par le propranolol (1mg/kg).

Chez le Chien à coeur totalement dénervé et prétraité par le propranolol à la dose de 1 mg/kg, la réduction de la fréquence ventriculaire maximale n'est pas sensiblement modifiée par le propranolol.

d) Discussion (Tableau XIV, schématique) :

La forme dextrogyre de l'INPEA exerce un effet dépresseur marqué sur la fonction dromotrope. Cet effet, déjà très marqué chez l'animal atropiné et bistellectomisé, n'est pas influencé par le propranolol et se trouve majoré, chez l'animal atropiné, de la suppression par effet β -adrénolytique du tonus sympathique cardiaque.

Contrairement à ce qui a été observé pour l'intensité du pouvoir β -adrénolytique des inhibiteurs β -adrénergiques (LEVY, 1968 ; PATIL, 1968 ; BOISSIER et GIUDICELLI, 1970) et de l'INPEA en particulier (LEVY, 1968 , PATIL, 1968), les effets exercés sur la fonction dromotrope par le DL-INPEA ne sont nullement la résultante de ceux exercés par les formes dextrogyre et lévogyre (BOISSIER et Coll., 1970 b).

CHIENS n°						Moyennes
						($\pm$ écart type)
						des variations
						(en %) de la
						FVM
(Valeur FVM)	219	225	270			
témoin						
Valeur FVM						
après propranolol	202	212	255		- 6,30 ^b	
(1 mg/kg)					$\pm$ 0,70	
(+)-INPEA						
Doses						
cumulatives						
(mg/kg)						
0,030	195	210	247		- 2,46	
					$\pm$ 0,78	
0,100	187	202	240		- 5,96 ^b	
					$\pm$ 0,78	
0,300	182	192	234		- 9,16 ^c	
					$\pm$ 0,50	
1	180	180	225		-12,5 ^b	
					$\pm$ 1,27	
3	169	169	217		-17,06 ^c	
					$\pm$ 1,52	
10	159	157	217		- 20,6 ^b	
					$\pm$ 3,18	

TABLEAU XIII

Moyennes ($\pm$ écart type) des pourcentages de variation de la FVM sous l'influence de doses croissantes et cumulatives de (+)-INPEA chez l'animal atropiné, bistellectomisé et pré-traité par le propranolol (1 mg/kg).

a : variation significative (p < 0.05)
b : variation significative (p < 0.01)
c : variation significative (p < 0.001)

En effet, c'est toujours l'action observée avec le (-)-INPEA qui est intermédiaire entre celles engendrées par les deux autres formes (Tableau XV).

Le pouvoir rotatoire ne paraît donc pas exercer d'effets logiques et systématisables sur les modifications de la conduction auriculo-ventriculaire provoquée par l'INPEA.

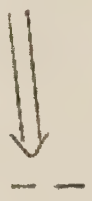
Le fait paradoxal que les effets du DL-INPEA ne soient pas la résultante de ceux des formes (+) et (-) nous a conduit dans une quatrième série d'expériences à étudier ceux exercés par un mélange à parties égales des deux formes (+) et (-) et à les comparer à ceux du DL-INPEA.

4- Effets du mélange (-)-INPEA - (+)-INPEA sur la conduction auriculo-ventriculaire :

Ces effets n'ont été étudiés que chez l'animal atropiné et bistellectomisé.

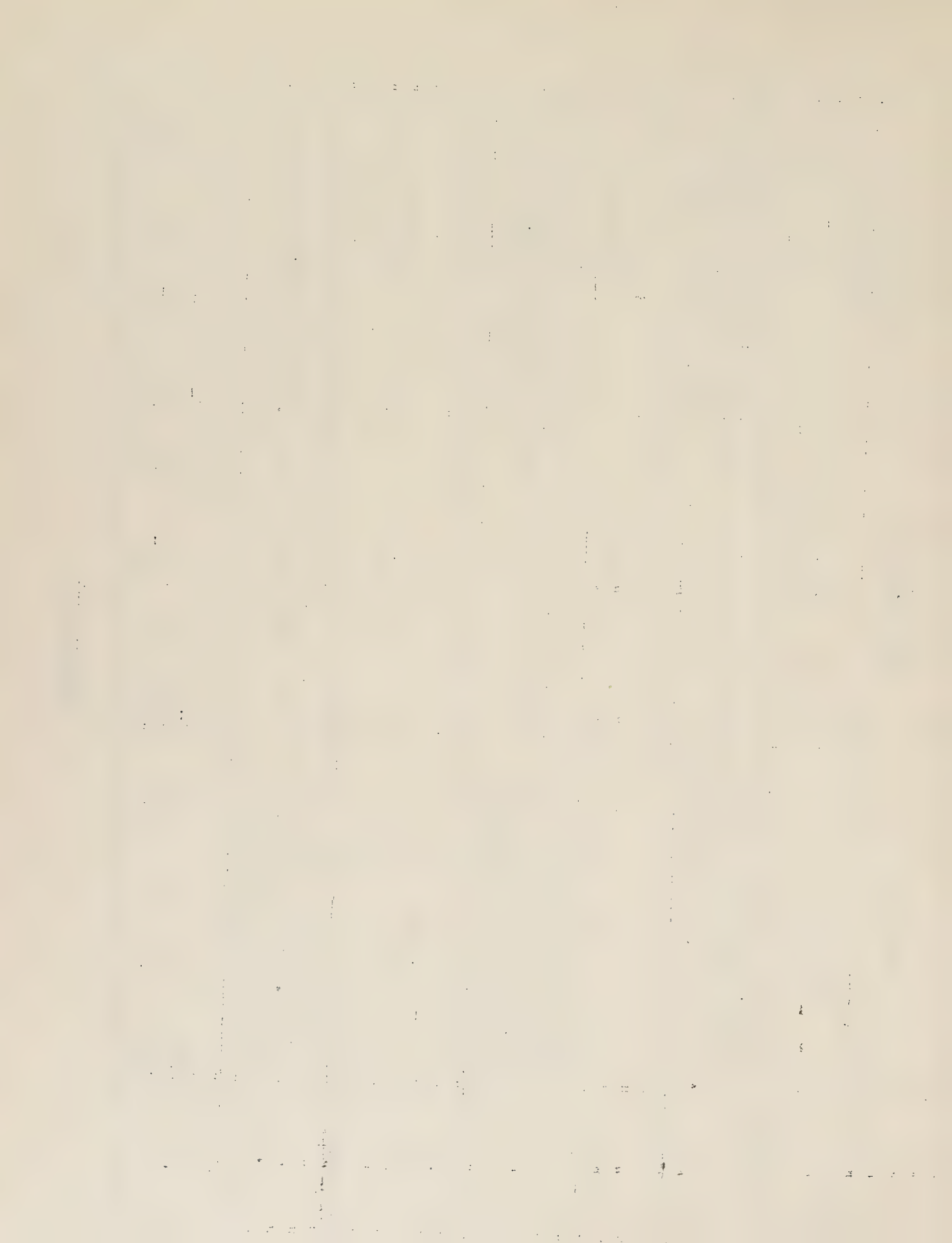
Le Tableau XVI et la figure 1 indiquent les moyennes ($\pm$ écart type) des pourcentages de variation de la fréquence ventriculaire maximale observés sous l'influence du mélange (-)-INPEA - (+)-INPEA à parties égales chez l'animal atropiné et bistellectomisé. Les doses indiquées dans la première colonne correspondent pour moitié à la forme (-) et pour moitié à la forme (+).

Chez le Chien à coeur totalement dénervé, où l'on met en évidence l'action propre de la substance sur la conduction auriculo-ventriculaire, le mélange (par exemple 0,50 mg/kg de (+)-INPEA + 0,50 mg/kg de (-)-INPEA) augmente de manière significative la fréquence ventriculaire maximale ($11,7 \% \pm 1,98$).

	Chiens Atropinés	Chiens Atro- pinés + Bis- tellectomisés	Propranolol + Chiens Atro- pinés + Bis- tellectomisés
(+)-INPEA			
	-15 % à 20 %		
Conclusions	L'action dé- pressive propre du (+)-INPEA est majorée de la suppression du tonus sympa- thique.	Le (+)-INPEA exerce une ac- tion dépres- sive propre sur le coeur dé- nervé.	L'action dé- pressive pro- pre du (+)-INPEA n'est pas modi- fiée par le propranolol.

TABEAU XIV (Schématique)

[illegible]



Ces résultats sont identiques à ceux observés avec le DL-INPEA qui augmentait de manière significative la FVM chez l'animal atropiné et bistellectomisé de $12,84 \% \pm 4,06$ à la dose de 1 mg/kg.

5- Discussion :

Différentes observations peuvent être faites à la lumière du Tableau XV, qui regroupe l'ensemble des résultats obtenus avec les trois formes de l'INPEA.

La forme DL ne déprime pas la conduction auriculo-ventriculaire et ceci paraît logique dans la mesure où il s'agit d'une substance qui n'est pas dépressive du myocarde (SOMANI et LUM, 1965 ; SOMANI et Coll., 1966 ; LEVY, 1968). En effet, le DL-INPEA ne possède pas d'action anesthésique locale (SOMANI et LUM, 1965 ; SOMANI et Coll., 1966 ; LEVY 1968) et stabilisante de membrane (SOMANI et LUM, 1965 ; SOMANI et FLEMING et Coll., 1966 ; SOMANI et Coll. 1966 ; LEVY, 1968) ni d'action "quinidine-like" (SOMANI et LUM, 1965 ; LEVY, 1968 ; FITZGERALD, 1969). Au contraire, le DL-INPEA facilite la conduction auriculo-ventriculaire chez l'animal atropiné et bistellectomisé, mais comme nous l'avons vu précédemment, il ne s'agit pas de la traduction d'un effet agonisme partiel du DL-INPEA au niveau des récepteurs β puisque cet effet n'est pas aboli par un prétraitement au propranolol. Chez l'animal atropiné, cette facilitation de la conduction auriculo-ventriculaire est abolie car elle est tempérée par la suppression du tonus sympathique cardiaque par effet β -adrénolytique.

Moyennes (+ écart type) des variations (en %) de la FVM							
(-)-INPEA	CHIENS N°				(+)-INPEA		
Doses	1	2	3	4			
cumulatives (mg/kg)							
0							
(Valeur FVM) témoin	225	174	297	195			
0,030	225	177	300			+ 0,9	
						+ 0,49	
0,100	234	182	307	210		+ 4,85	b
						+ 0,94	
0,300	242	184	315	219		+ 7,87	b
						+ 1,52	
1	247	194	322	229		+11,72	b
						+ 1,98	
3	248	202	322	237		+14,02	b
						+ 2,97	
10	270	202	322	235		+16,22	b
						+ 2,79	

TABLEAU XVI

Moyennes (+ écart type) des pourcentages de variation de la FVM sous l'influence de doses croissantes et cumulatives du mélange (-)-INPEA — (+)-INPEA chez l'animal atropiné et bistellectomisé.

a : variation significative ($p < 0.05$)

b : variation significative ($p < 0.01$)

L'isomère lévogyre de l'INPEA possède également chez l'animal atropiné et bistellectomisé une action stimulante modérée sur la conduction auriculo-ventriculaire, alors qu'au contraire, l'isomère dextrogyre déprime la fonction dromotrope. On pourrait donc penser qu'il existe pour l'INPEA un rapport entre pouvoir β -adrénolytique et facilitation de la conduction. En effet, on sait que pour tous les inhibiteurs β -adrénergiques, le pouvoir β -adrénolytique est surtout concentré dans la forme lévogyre (LUCCHESI, 1965 ; ALMIRANTE et MURMANN, 1966 ; HOW et SHANKS, 1966 ; LUCCHESI et Coll. 1967 ; PARMLEY et BRAUNWALD, 1964 ; KATZ et Coll. 1967 ; BARRET et CULLUM, 1968), notamment dans le (-)-INPEA (ALMIRANTE et MURMANN, 1966). Cependant, s'il en était ainsi, la forme lévogyre devrait faciliter davantage la conduction que la forme DL : par conséquent, il n'existe pas de lien entre intensité du pouvoir β -adrénolytique et facilitation de la conduction. Le fait enfin que cette facilitation, qui n'est pas modifiée par le propranolol pour la forme DL alors qu'elle est inversée pour ce même inhibiteur β pour la forme lévogyre, vient encore compliquer le problème du mécanisme de cette amélioration de la conduction. On ne peut invoquer ici un effet d'agoniste partiel, exercé par le (-)-INPEA, au niveau des récepteurs β , car s'il en était ainsi, il y aurait seulement suppression et non pas inversion par le propranolol de l'effet facilitateur de l'INPEA. En définitive, c'est probablement à une interaction non spécifique entre l'INPEA et le propranolol qu'il faut attribuer cette inversion.

La forme dextrogyre enfin, qui est pratiquement dépourvue de propriétés β -adrénolytiques, exerce chez l'animal atropiné et bistellectomisé un effet dépresseur marqué sur la conduction auriculo-ventriculaire. On peut rapprocher de ce phénomène le fait que la plupart des formes dextrogyres

des inhibiteurs β -adrénergiques, qui ne possèdent pas d'effet β -adrénolytique, conservent néanmoins les propriétés dépressives cardiaques éventuelles du racémique (HOWE et SHANKS, 1966 ; DUCE et Coll. 1967 ; BUCCHESSI et Coll. 1967 ; PARMLEY et BRAUNWALD, 1967 ; WHITSITT et LUCCHESI, 1967a, 1967b ; BARRET et CULLUM, 1968 ; LEVY, 1968). Toutefois, le DL-INPEA n'étant pas un dépresseur myocardique (SOMANI et LUM, 1965 ; SOMANI et Coll., 1966 ; LEVY, 1968). Toutefois, le DL-INPEA n'étant pas un dépresseur myocardique (SOMANI et LUM, 1965 ; SOMANI et Coll., 1966 ; LEVY, 1968), il paraît difficile d'aller plus loin que de simplement juxtaposer ces constatations. L'action dromotrope négative du (+)-INPEA est majorée chez l'animal atropiné de la suppression du tonus sympathique cardiaque par effet β -adrénolytique et n'est pas modifiée par le propranolol.

Les effets propres exercés sur la conduction auriculo-ventriculaire par le (+)-INPEA diffèrent significativement de ceux engendrés par les formes (-) et DL à toutes les doses sauf à 0,03 mg/kg. De plus, les effets exercés par les formes DL et (-) sans être significativement différents les uns des autres à toutes les doses, le sont notamment à 3 et 10 mg/kg. La disparité entre les effets exercés sur la conduction auriculo-ventriculaire par les isomères DL, (+) et (-) nous ayant donc conduit à étudier l'action du mélange à parties égales des formes dextrogyre et lévogyre, nous avons pu confirmer que les effets de ce mélange étaient identiques à ceux de la forme racémique. Il nous faut donc constater que dans cette expérience l'effet dromotrope positif du (-)-INPEA, qui en valeur absolue est très inférieur à l'effet dromotrope négatif du DL-INPEA, l'emporte néanmoins sur ce dernier au sein du mélange. Non seulement il neutralise l'effet dépresseur, mais encore il est

amplifié par le fait du mélange pour atteindre la valeur de celui du racémique. Par conséquent, et ceci n'est pas pour simplifier le problème, l'effet exercé par le DL-INPEA n'est pas intermédiaire entre ceux engendrés respectivement par les formes (+) et (-).*

Nous reviendrons sur ce point dans la discussion finale.

* L'ordre de classement pouvant se résumer de la manière suivante :

$$\boxed{\text{DL} > -- > +}$$

CHAPITRE III

ACTION DU PROPRANOLOL SUR LA CONDUCTION AURICULO-VENTRICULAIRE

Dans ce chapitre, nous avons étudié successivement l'action du propranolol racémique, puis de ses deux formes, lévogyre et dextrogyre, sur la conduction auriculo-ventriculaire.

1- Effets du DL-Propranolol sur la conduction auriculo-ventriculaire :

Cet effet du DL-Propranolol a été étudié dans deux des trois types de conditions expérimentales décrites précédemment :

- animaux atropinés,
- animaux atropinés et bistellectomisés.

a) Animal atropiné :

Le Tableau XVII regroupe les moyennes ($\pm$ écart type) des pourcentages de variation de la FVM observés sous l'influence du DL-Propranolol chez l'animal atropiné. Il apparaît sur ce tableau que le DL-Propranolol diminue de manière significative la FVM (-20 %) à partir de 1 mg/kg, alors que celle-ci n'est pas significativement modifiée aux doses plus faibles.

b) Animal atropiné et bistellectomisé :

Le Tableau XVIII et la figure 3 indiquent les moyennes ($\pm$ écart type) des pourcentages de variation de la FVM sous l'influence du DL-Propranolol chez le Chien atropiné et bistellectomisé. Chez le chien à coeur totalement dénervé, où l'on met en évidence l'action propre de la substance sur la conduction auriculo-ventriculaire, le DL-Propranolol réduit de manière significative la FVM (-10 %) à partir de 0,1 mg/kg.

c) Discussion (Tableau XIX, schématique) :

Dans la première série d'expériences chez l'animal atropiné, le DL-Propranolol diminue de façon significative la FVM à des doses assez élevées (à partir d'1 mg/kg). Toutefois, les effets observés chez le Chien atropiné sous l'influence du DL-Propranolol étant la résultante d'une éventuelle action directe de cette substance sur la fonction dromotrope et d'une action indirecte due à la suppression du tonus sympathique, aucune conclusion ne pouvait être tirée quant à l'intensité du pouvoir β -adrénolytique du propranolol.

Par contre, dans la deuxième série d'expériences, chez l'animal atropiné et bistellectomisé, on observe seulement l'action directe des inhibiteurs β -adrénergiques. Les résultats obtenus dans cette seconde série d'expériences montrent que le DL-propranolol par lui-même déprime significativement la fonction dromotrope, ce qui confirme les résultats obtenus précédemment par DUCHENE-MARULLAZ (1967 a.b.). En effet, cet auteur avait observé dans les mêmes conditions une diminution de 12,5 % de la FVM avec une dose unique de 2,5 mg/kg. De plus, on peut noter sur le Tableau XVII que la réduction de la fonction dromotrope n'atteint pas de plateau, comme cela peut s'observer avec d'autres inhibiteurs β

=====							=====	
" DL-Propranolol	"	CHIENS N°				"	Moyennes	"
" Doses	"	!	!	!		"	(± écart type)	"
" cumulatives	"	1	2	3	4	"	des variations	"
" (mg/kg)	"					"	(en %) de la	"
	"	!	!	!		"	FVM	"
=====							=====	
" 0	"	!	!	!		"		"
" (Valeur FVM)	"	270	195	210	214	"		"
" témoin	"	!	!	!		"		"
=====							=====	
" 0,010	"	-	195	210	214	"	0	"
=====							=====	
" 0,030	"	255	187	202	172	"	- 8,25	"
"	"					"	± 3,80	"
=====							=====	
" 0,100	"	255	172	197	177	"	-10,12	a "
"	"					"	± 2,74	"
=====							=====	
" 0,300	"	255	180	195	177	"	- 9,35	a "
"	"					"	± 2,65	"
=====							=====	
" 1	"	255	180	195	174	"	- 9,70	a "
"	"					"	± 3	"
=====							=====	
" 3	"	255	-	191	177	"	-10,56	a "
"	"					"	± 3,47	"
=====							=====	

TABLEAU XVIII

Moyennes (± écart type des pourcentages de variation de la FVM sous l'influence de doses croissantes et cumulatives de DL-Propranolol chez l'animal atropiné et bistellectomisé.

a : variation significative (p < 0.05)

b : variation significative (p < 0.01)

c : variation significative (p < 0.001)

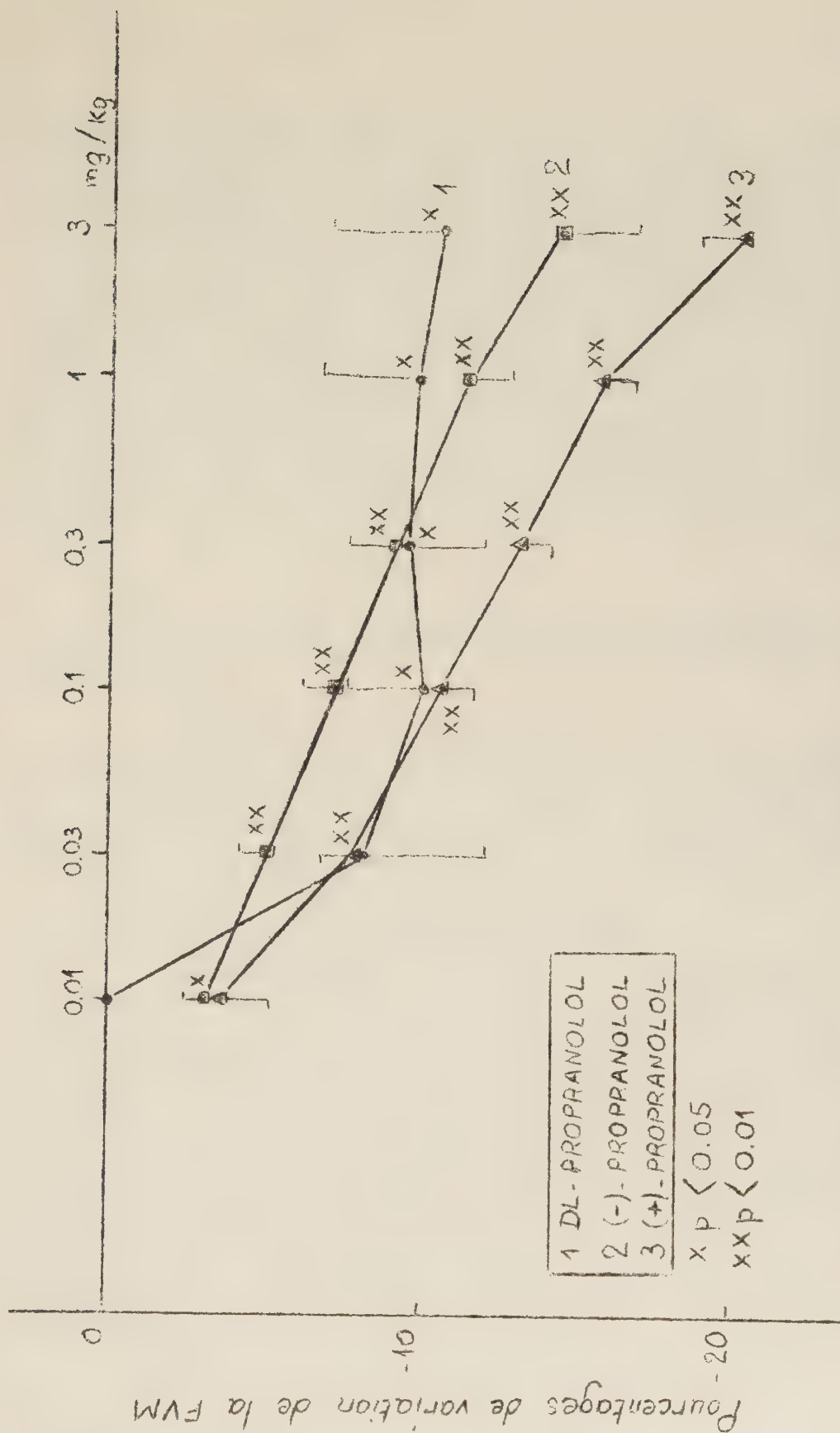


FIGURE III

(BOISSIER et Coll., 1970 a), mais au contraire, cette réduction ne cesse de s'accroître quand les doses augmentent, bien que la suppression du tonus sympathique soit déjà réalisée. C'est donc que l'action dépressive directe du DL-propranolol (NAKANO et Coll., 1966 ; Mc KENNA et Coll., 1966 ; ABLAD et Coll., 1967 ; PARMLEY et BRAUNWALL 1967 ; HAHN et Coll., 1968 ; ABERG et Coll., 1969) vient s'ajouter à l'effet β -adrénolytique (Tableau XVIII). En effet, les réductions observées de la fonction dromotrope sont, à doses égales, toujours plus marquées dans la première que dans la seconde série d'expériences.

2- Effets du (-)-Propranolol sur la conduction auriculo-ventriculaire :

En raison de l'extrême difficulté dans laquelle nous nous sommes trouvés pour obtenir du (-)-propranolol, nous n'avons pu étudier que les effets propres de cette substance, donc chez l'animal atropiné et bistellectomisé.

- Animal atropiné et bistellectomisé :

Le Tableau XX et la figure 3 indiquent les moyennes ($\pm$ écart type) des pourcentages de variation de la FVM observés sous l'influence du (-)-propranolol chez l'animal atropiné et bistellectomisé. Chez le Chien à coeur totalement dénervé, où l'on met donc en évidence l'action propre de la substance sur la conduction auriculo-ventriculaire, le (-)-propranolol entraîne une diminution de la FVM significative dès la dose de 0,01 mg/kg, alors qu'avec la forme DL-propranolol, elle n'était significative qu'à partir de 0,1 mg/kg.

3- Effets du (+)-Propranolol sur la conduction auriculo-ventriculaire :

Comme précédemment, les effets du (+)-propranolol ont été étudiés dans deux types de conditions expérimentales.

a) Animal atropiné :

Le Tableau XXI indique les moyennes ($\pm$ écart type) des pourcentages de variation de la FVM observés sous l'influence du (+)-propranolol chez l'animal atropiné. Il apparaît sur ce tableau qu'il faut atteindre des doses très élevées (3-10 mg) pour qu'apparaisse une diminution significative de la FVM sous l'influence du (+)-propranolol. En effet, à la dose de 1 mg/kg, il n'y a encore aucune modification significative de la FVM.

b) Animal atropiné et bistellectomisé :

Le Tableau XXII et la figure 3 indiquent les moyennes ($\pm$ écart type) des pourcentages de variation de la FVM observés sous l'influence du (+)-propranolol chez l'animal atropiné et bistellectomisé. Chez le Chien à coeur totalement dénervé, où l'on met donc en évidence l'action propre de la substance sur la conduction auriculo-ventriculaire, le (+)-propranolol diminue la FVM de manière significative dès la dose de 0,03 mg/kg. Il faut noter que, comme avec la forme racémique du propranolol, cette diminution croît au fur et à mesure que les doses augmentent, et aucun palier n'est atteint.

=====							
" (-)-Propranolol	"	CHIENS N°				" Moyennes	"
" Doses	"					" (+ écart type)	"
" cumulatives	"	"	"	"	"	" des variations	"
" (mg/kg)	"	1	2	3	4	" (en %) de la	"
						FVM	
=====							
" 0	"	"	"	"	"	"	"
" (Valeur FVM)	"	225	357	285	255	"	"
" témoin	"	"	"	"	"	"	"
=====							
" 0,010	"	219	347	279	242	" -3,16	" a
						+0,66	
=====							
" 0,030	"	214	337	277	237	" -5,08	" b
						+0,88	
=====							
" 0,100	"	210	326	272	232	" -7,22	" c
						+1,02	
=====							
" 0,300	"	210	315	267	225	" -9,09	" b
						+1,50	
=====							
" 1	"	202	312	262	217	" -11,44	" c
						+1,47	
=====							
" 3	"	202	300	255	202	" -14,32	" c
						+ 2,50	
=====							

TABEAU XX

Moyennes (+ écart type) des pourcentages de variation de la FVM sous l'influence de doses croissantes et cumulatives de (-)-Propranolol chez l'animal atropiné et bistolletomisé.

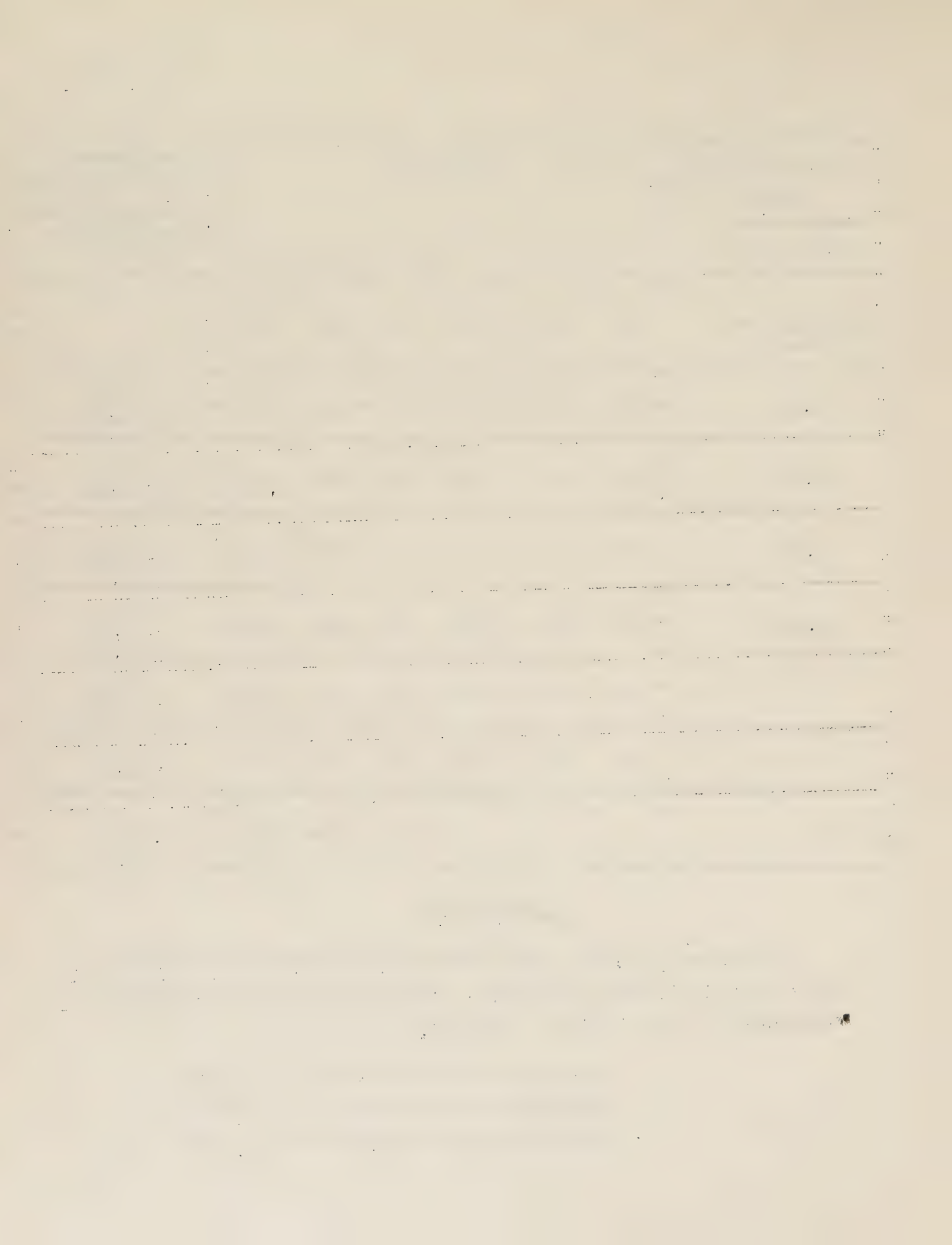
- a : variation significative ($p < 0.05$)
- b : variation significative ($p < 0.01$)
- c : variation significative ($p < 0.001$)

=====									
" (+)-Propranolol "	CHIENS N°						" Moyennes "		
" Doses "							" ($\pm$ écart type) "		
" cumulatives "							" des variations "		
" (mg/kg) "	" 1 "	" 2 "	" 3 "	" 4 "	" 5 "	" 6 "	" (en %) de la "		
							" FVM "		
=====									
" 0 "							" "		
" (Valeur FVM) "	" 342 "	" 397 "	" 295 "	" 364 "	" 287 "	" 339 "	" "		
" témoin "	" "	" "	" "	" "	" "	" "	" "		
=====									
" 0,010 "	" 354 "	" 382 "	" 282 "	" 364 "	" 264 "	" 330 "	" - 2,53 "		
	" "	" "	" "	" "	" "	" "	" $\pm$ 1,60 "		
=====									
" 0,030 "	" 369 "	" 367 "	" 279 "	" 364 "	" 304 "	" 322 "	" - 0,7 "		
	" "	" "	" "	" "	" "	" "	" $\pm$ 2,60 "		
=====									
" 0,100 "	" 367 "	" 355 "	" 277 "	" 364 "	" 270 "	" 324 "	" - 3,26 "		
	" "	" "	" "	" "	" "	" "	" $\pm$ 2,52 "		
=====									
" 0,300 "	" 354 "	" 339 "	" 296 "	" 377 "	" 307 "	" 327 "	" - 0,65 "		
	" "	" "	" "	" "	" "	" "	" $\pm$ 3,13 "		
=====									
" 1 "	" 337 "	" 326 "	" 302 "	" 345 "	" 285 "	" 319 "	" - 4,68 "		
	" "	" "	" "	" "	" "	" "	" $\pm$ 2,93 "		
=====									
" 3 "	" 307 "	" 314 "	" 270 "	" 292 "	" 255 "	" 264 "	" -15,4 ^c "		
	" "	" "	" "	" "	" "	" "	" $\pm$ 2,50 "		
=====									
" 10 "	" "	" "	" "	" 240 "	" 184 "	" 195 "	" -37,4 ^c "		
	" "	" "	" "	" "	" "	" "	" $\pm$ 2,53 "		
=====									

TABLEAU XXI

Moyennes ($\pm$ écart type) des pourcentages de variation de la FVM sous l'influence de doses croissantes et cumulatives de (+)-Propranolol chez l'animal atropiné.

- a : variation significative ($p < 0.05$)
- b : variation significative ($p < 0.01$)
- c : variation significative ($p < 0.001$)



=====							
" (+)-Propranolol "	CHIENS N°				" Moyennes "		
" Doses "					" (+ écart type)"		
" cumulatives "	1	2	3	4	" des variations "		
" (mg/kg) "					" (en %) de la "		
=====							
" 0 "					" FVM "		
" (Valeur FVM) . "	255	210	277	267	" "		
" témoin "					" "		
=====							
" 0,010 "	251	192	275	257	" - 3,60 "		
" "					" ± 1,75 "		
=====							
" 0,030 "	240	187	255	247	" - 8,0 ^c "		
" "					" ± 1,06 "		
=====							
" 0,100 "	225	180	255	240	" -10,30 ^c "		
" "					" ± 1,32 "		
=====							
" 0,300 "	217	180	247	233	" -13,12 ^c "		
" "					" ± 0,89 "		
=====							
" 1 "	210	176	240	225	" -15,67 ^c "		
" "					" ± 0,89 "		
=====							
" 3 "	195	165	232	213	" -20,22 ^c "		
" "					" ± 1,46 "		
=====							

TABEAU XXII

Moyennes (+ écart type) des pourcentages de variation de la FVM sous l'influence de doses croissantes et cumulatives de (+)-Propranolol chez l'animal atropiné et bistellectomisé.

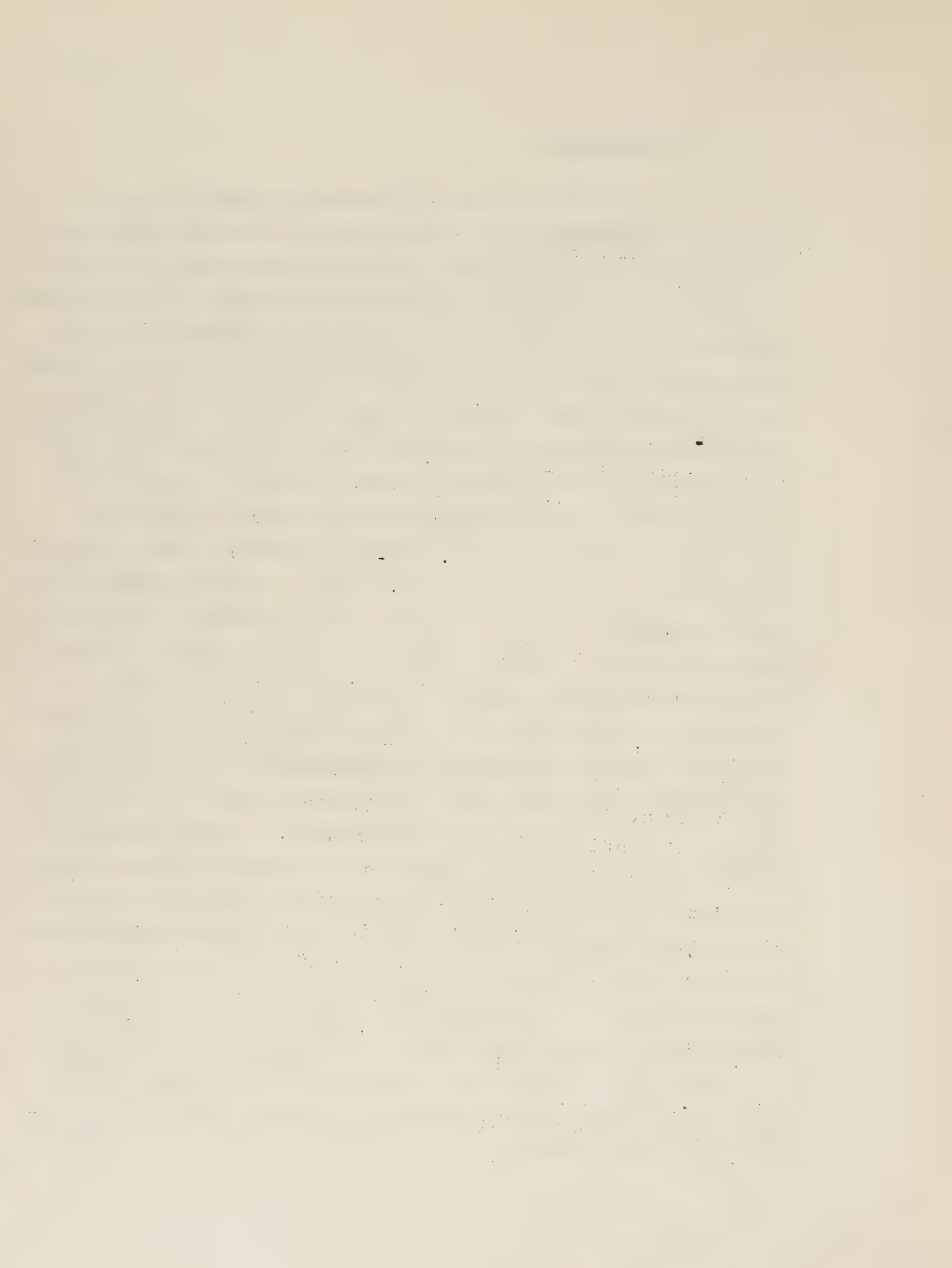
- a : variation significative ($p < 0.05$)
- b : variation significative ($p < 0.01$)
- c : variation significative ($p < 0.001$)

C- DISCUSSION :

Il ressort de nos expériences réalisées chez le Chien atropiné et bistellectomisé que l'action directe du (+)- propranolol sur la conduction auriculo-ventriculaire se traduit par une réduction de cette dernière. Cet effet apparaît dès les faibles doses et devient significatif à partir de 0,03 mg/kg. Cet effet dromotrope négatif est sensiblement superposable à ceux du DL et du (-)-propranolol jusqu'à la dose de 0,1 mg/kg, mais alors que ces derniers se stabilisent en plateau à partir de 0,3 mg/kg, l'effet dromotrope négatif du (+)-propranolol continue à se développer au delà de cette dose. Chez l'animal atropiné, on aurait pu s'attendre à ce que cet effet dromotrope négatif soit majoré dans son intensité des répercussions de la suppression par effet β -adréno-lytique du tonus sympathique. Or, il n'en n'est rien puisqu'au contraire, le (+)-propranolol n'exerce jusqu'à la dose de 1 mg/kg aucun effet de quelque ordre que ce soit sur la conduction auriculo-ventriculaire du Chien atropiné. On peut certes penser que le (+)-propranolol ne possède qu'un très faible pouvoir β -adréno-lytique (HOWE et SHANKS, 1966 ; LUCCHESI et Coll., 1967 ; PARMLEY et BRAUNWALD, 1967 ; BARRETT et CULLUM, 1968) insuffisant à supprimer le tonus sympathique et donc à majorer l'effet dromotrope négatif développé chez l'animal atropiné et bistellectomisé. Mais dans ces conditions, on devrait au moins retrouver chez l'animal atropiné un effet dromotrope négatif de même intensité que celui observé chez l'animal atropiné et bistellectomisé ; l'existence d'un effet β -stimulant du (+)-propranolol étant par ailleurs exclue, la disparition totale de tout effet dromotrope chez l'animal atropiné jusqu'à la dose de 3 mg/kg reste, dans ces conditions, inexpliquée.

4- Discussion :

Différentes observations peuvent être faites à la lumière du Tableau XXIII, qui regroupe l'ensemble des résultats obtenus avec les trois formes du propranolol. La forme DL déprime la conduction auriculo-ventriculaire et ceci paraît logique dans la mesure où il s'agit d'une substance qui est dépressive pour le myocarde (Mc KENNA et Coll., 1966 ; NAKANO et KUSAHARI, 1966 ; BLINKS, 1967 ; PARMLEY et BRAUNWALD, 1967 ; HAHN et Coll., 1968 ; ABERG et Coll., 1969). On sait en effet que le DL-propranolol (MORALES-AGUILERA et VAUGHAN WILLIAMS 1965 ; DUCE et Coll., 1967 ; BRUNNER et Coll., 1968 ; LEVY, 1968), possède un effet stabilisant de membrane (MORALES AGUILERA et VAUGHAN WILLIAMS, 1965 ; LUCCHESI, 1965 ; VAUGHAN-WILLIAMS, 1966 ; BENFEY et VARMA, 1966 ; RAPER et JOWETT 1967 ; FITZGERALD, 1969), ce qui explique ses propriétés "quinidine-like" (LUCCHESI et Coll., 1965 ; WHITSITT et Coll., 1967 a, b ; GRANDJEAN, 1967 ; BARRETT et CULLUM, 1968 ; LEVY, 1968 ; PARMLEY et BRAUNWALD, 1969). Ces effets dépresseurs qui apparaissent à l'état pur avec le DL-propranolol chez l'animal atropiné et bistellectomisé (DUCHENE-MARULLAZ et Coll., 1967), se retrouvent également avec les isomères dextrogyre et lévogyre. Ceci confirme s'il en était besoin, le fait que les propriétés dépressives myocardiques sont totalement indépendantes de l'intensité du pouvoir β -adrénolytique. En effet, aucune différence significative n'apparaît entre les intensités respectives des effets dromotropes négatifs des trois formes quelle que soit la dose utilisée. Bien plus, à partir de 1 mg/kg, c'est le (+)-propranolol, dont le pouvoir β -adrénolytique est le plus faible (HOWE et SHANKS, 1966 ; LUCCHESI et Coll., 1967 ; PARMLEY et RAUNWALD, 1967 ; BARRETT et CULLUM, 1968), qui paraît exercer les effets dromotiques négatifs les plus marqués.



C'est donc aux seuls effets "quinidine-like", dont on sait qu'ils sont identiques pour les trois isomères (HOWE et SHANKS, 1966a; GRANDJEAN, 1967 ; LUCCHESI et Coll., 1967 ; PARMLEY et BRAUNWALD, 1967 ; WHITSITT et LUCCHESI, 1967 a, b ; BARRETT et CULLUM, 1968 ; LEVY, 1968), qu'il faut rapporter les effets dromotropes négatifs observés ici.

Chez l'animal seulement atropiné, nous n'avons pas pu étudier les propriétés dromotropes du (-)-propranolol, en raison de la trop faible quantité de produit dont nous disposions. Comme nous l'avons dit plus haut, la disparition de toute action du (+)-propranolol sur la conduction auriculo-ventriculaire ne paraît pas se prêter à une explication logique, puisque cette substance ne possède pas d'activité intrinsèque β -stimulante (FITZGERALD, 1969 ; SHANKS a, 1966) susceptible de neutraliser ses effets dépresseurs (LEVY et RICHARDS, 1966 ; NAKANO et KUSAHARI, 1966 ; SHANKS, 1966 a ; HAHN et coll., 1968 ; LAUBIE et DROUILLAT, 1968). Par contre, la majoration des effets dromotropes négatifs du DL-propranolol, par rapport à ce qu'ils sont chez l'animal atropiné et bistellectomisé, se justifie logiquement par la suppression du tonus sympathique par effet β -adrénolytique.

Enfin, au terme de ce chapitre, il convient d'observer que, comme avec les trois formes de l'INPEA, ce n'est pas le pouvoir dromotrope du DL-propranolol qui est intermédiaire entre ceux des formes (+) et (-). En effet, les intensités des effets dromotropes négatifs peuvent dans le cas présent, se résumer de la manière suivante :

$$\boxed{\text{DL} = (-) > (+)}$$

encore qu'elles ne diffèrent pas significativement entre elles comme nous l'avons déjà dit.

Atropinés	Atropinés + Bistellectomisés
1 mg/kg	S
(+)-Propranolol	0
	-15 %
	Action dépressive propre
1 mg/kg	S
DL-Propranolol	-10 %
	Action dépressive propre
1 mg/kg	
(-)-Propranolol	-11 %
	Action dépressive propre
DL = (-) > (+)	DL

CHAPITRE IV

DISCUSSION - GENERALE

En dehors des effets directs exercés par les différentes formes de l'INPEA et du propranolol sur la conduction auriculo-ventriculaire et du rôle qu'est susceptible de jouer l'existence d'un tonus sympathique, phénomènes que nous avons déjà longuement discutés, il convient pour terminer de revenir sur le problème posé par l'influence exercée par le pouvoir rotatoire sur les effets dromotropes des deux inhibiteurs β étudiés.

Le cas du propranolol apparaît relativement simple puisque les effets engendrés par les formes DL, (-) et (+) ne diffèrent pas significativement les uns des autres, quelque soit la dose utilisée, toutefois on peut observer qu'aux fortes doses, du moins c'est la forme lévogyre qui paraît exercer des effets intermédiaires entre ceux engendrés par les formes DL et (+).

Dans le cas de l'INPEA, le problème est plus complexe dans la mesure où les effets exercés par les trois formes DL, (+) et (-) sont dans une large gamme de doses significativement différentes les unes des autres. En effet, si la forme (+) engendre un effet dromotrope négatif très important, la forme (-) au contraire améliore la conduction auriculo-ventriculaire.

En ce qui concerne la forme DL, celle-ci exerce également un effet facilitant, mais supérieur à celui de la forme (-). L'utilisation d'un mélange à parties égales des deux formes dextrogyre et lévogyre ayant permis de retrouver le même effet que celui exercé par la forme DL, on est conduit à penser que ce que l'on observe avec cette dernière sur la conduction auriculo-ventriculaire est le résultat, non pas d'une addition simple des actions propres de chacune des formes dextrogyre et lévogyre mais bien plutôt d'une inter-action non définie s'exerçant entre ces dernières (BOISSIER et coll., 1970 b).

Il faut observer que ce n'est pas la première fois que sont rapportés dans la littérature des résultats semblables où l'action pharmacologique d'une forme racémique n'est pas le simple résultat de l'addition des effets engendrés séparément par les isomères dextrogyre et lévogyre. Ainsi, DUCE et Coll. (1970) ont montré que l'activité anti-arythmisanse du (-) alprenolol était intermédiaire entre celle des formes DL et (+) vis-à-vis des arythmies ventriculaires provoquées chez le chien par ligature de l'artère coronaire. De même dans un tout autre domaine, HALEY et Coll. (1970) ont montré que chez la souris c'était l'activité hypnotique du (-) sécobarbitol qui était intermédiaire entre celle exercée par les formes DL et (+).

Les résultats que nous avons obtenus avec les trois formes de l'INPEA sur la conduction auriculo-ventriculaire vont dans le même sens et permettent de penser que sur le plan de ses effets pharmacologiques un racémique n'est pas toujours simplement qu'un mélange, mais peut aussi se révéler une entité, possédant une action propre.

CONCLUSIONS

1) Les effets exercés sur la conduction auriculo-ventriculaire par les trois formes lévogyre, dextrogyre et racémique de deux inhibiteurs β -adrénergiques, INPEA et propranolol, ont été étudiés chez le chien dans différentes conditions expérimentales.

2) Le (-)-INPEA facilite la conduction auriculo-ventriculaire tandis que le (+) -INPEA la déprime. Le DL-INPEA exerce également une action facilitante, mais celle-ci est bien supérieure à celle de son isomère lévogyre.

3) L'effet facilitant du DL-INPEA n'est pas en rapport avec une activité intrinsèque β -stimulante de cette substance puisqu'il persiste après propranolol.

4) Le mélange à parties égales de (+) -INPEA et de (-) -INPEA exerce sur la conduction auriculo-ventriculaire les mêmes effets que la forme racémique, c'est-à-dire une action facilitante qui n'est pas intermédiaire entre les effets engendrés respectivement par les isomères lévogyre et dextrogyre. Il s'agit donc d'une action propre résultant de l'interaction de ces isomères et non pas d'une simple addition de leurs effets individuels.

5) Les trois formes lévogyre, dextrogyre et racémique du propranolol exercent toutes des actions dépressives sur la conduction auriculo-ventriculaire, et il n'existe pas de différence significative entre leurs intensités respectives. Dans ce cas particulier, le pouvoir rotatoire ne paraît donc pas exercer d'influence notable.

VU, LE PRESIDENT DE THESE :

Professeur J.R. BOISSIER

VU, LE DOYEN DE LA FACULTE :

Professeur J. J. BERNIER

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Le RECTEUR DE L'ACADEMIE DE PARIS

ROBERT MALLET

BIBLIOGRAPHIE

- ABERG, G., DZEDIN, T., LUNDHOLM, L., OLSSON, L. et SVEDMYR, N. --
A comparative study of some cardiovascular effects of
Sotalol (MJ 1999) and propranolol.
Life Sci ; 1969, 8, 353-365.
- ABLAD, B., BROGARD, M., EK, L. - Pharmacological properties
of 56/28, A β -adrenergic receptor antagonist.
Acta pharmacol. Toxicol., 1967, 25 suppl. 2, 9 - 40
- ABLAD, B., JOHNSON, G., NORRBY, A. - Potency and time effect
relationship in man of propranolol and H 56/28 comparative
study after oral administration.
Acta. Pharmacol. Toxicol., 1967, 25, suppl. 2, 86 - 94.
- ALMIRANTE, L., MURMANN, N., - Relationship between configuration
and adrenergic β -receptor blocking activity of optical
isomers of 1 (4-nitrophenyl) - 2 - isopropylaminoethanol
(INPEA) - J - Med. Chem., 1966, 9, 650 - 653.
- ARNOULD, P., DUCHENE-MARULLAZ, P., BOULANGE, M. - L'action
tonique dromotrope des nerfs intrinsèques du coeur chez
le chien.
J. Physiol. (Paris), 1964, 56 - 276.
- ARNOULD, P., DUCHENE-MARULLAZ, P., BOULANGE, M., SCHAFF, G. -
Le tonus dromotrope des nerfs extrinsèques du coeur chez
le chien -
C. R. Soc. Biol., 1963, 157, 1069.
- ARNOULD, P., DUCHENE-MARULLAZ, P., FLANDROIS, R. - Démon-
stration indirecte de l'effet inotrope positif des nerfs
cardio-accélérateurs par entraînement électrique du
coeur -
C.R. Soc., Biol., 1960, 154, 1275.
- BARRETT, A. M., CULLUM, V.A. - The biological properties of
the optical isomers of propranolol and their effects on
cardiac arrhythmias.
Brit. J. Pharmacol; 1968, 34, 43 - 55.

- BENFEY, B.G., VARMA, D.R. - Interactions of sympathomimetic drugs, propranolol and phentolamine on atrial refractory period and contractility.
Brit. J. Pharmacol., 1967, 30, 603 - 611.
- BLACK, J.W., CROWTHER, A.F., SHANKS, R.G., SMITH, L.H., DORNHORST, A.C. - A new adrenergic Beta receptor antagonist
Lancet, 1964, ii., 1080 - 1081.
- BLACK, J.W., STEPHENSON, J.S., Pharmacology of a new beta-receptor blocking compound (nethalide).
Lancet 1962, ii., 311 - 314.
- BLINKS, J.R. - Evaluation of the cardiac effect of several beta-adrenergic blocking agents.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 1964 - 139, 673 - 685.
- BOISSIER, J.R., GIUDICELLI, J.F. - Justification pharmacologique de l'utilisation des inhibiteurs β -adrénergiques dans l'angor.
Thérapie, 1970, 25, 363 - 392.
- BOISSIER, J.R., GIUDICELLI, J.F., MOUILLE, P., - Action de quelques inhibiteurs β -adrénergiques sur la conduction auriculo-ventriculaire.
C.R. Soc. Biol. ; 1970 a, 164, 255-259.
- BOISSIER, J.R., GIUDICELLI, J.R., MOUILLE, P., BOULMIER, M.P. - Influence du pouvoir rotatoire sur l'action exercée par l'INPEA sur la conduction auriculo-ventriculaire.
C.R. Soc. Biol., 1970 b, 164, sous presse.
- BONIFACE, K.J., BRODIE, O.J., WALTON, R.P. - Resistance strain gauge archer for direct measurement of heart contractile force in animals
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1953, 84, 236 - 266.
- BRANDSTROM, A., CORRODI, H., JUNGREN, V., JONSSON, T.E. - Synthesis of some β -adrenergic blocking agents -
Acta Pharm. Svecica 1966, 3, 303-310.
- BRUNNER H., HEDWALL, P.R., MELER, M. - Pharmakologische untersuchungen mit 1 - isopropylamino - 3 - (o-allyloxyxphenoxy) - 2 - propranol-hydrochlorid, einem adrenergischer. β , rezeptorenblocker - Arzneimittelforsch 1968, 18, 164 - 170.

- COTTEN, M. de V. - Circulatory changes affecting measurement of heart force in situ with strain gauge archer.
Amer. J. Physiol. 1953, 174, 365 - 370.
- DUCE., B.R., GARBERG, C., JOHANSSON, B. - The effect of propranolol and the dextro and leavo isomers of H 56/28 upon ouabain - induced ventricular tachycardia in unanesthetized dogs -
Acta Pharmacol., Toxicol., 1967, 25, suppl. 2, 4I - 49.
- DUCE, B.R., GARBERG, L., SMITH, E.R. - Effects of $\pm$ propranolol ($\pm$) (+) and (-) alprenolol on unanesthetized dogs with ventricular arrhythmias resulting from coronary artery ligation (DM2 - SPI) -
Brit. J. Pharmacol., 1970, 39, 809 - 816.
- DUCHENE-MARULLAZ, P., ARNOULD, P. - Les voies du tonus cardio-accélérateur.
C.R. Soc. Biol., 1960, 154 - 1005 - 1007
- DUCHENE-MARULLAZ, P., ARNOULD, P., BOULANGE, M., SCHAFF, G. - Les voies du tonus dromotrope positif chez le chien.
C.R. Soc. Biol. ; 1963 a, 157, 2192 - 2193.
- DUCHENE-MARULLAZ, P., ARNOULD, P., BOULANGE, M., SCHAFF, G., LAVARENNE, J. - Le tonus cardio-accélérateur chez le chien. Importance de ses effets chronotropes.
C.R. Soc. Biol., 1963 b, 157, 534.
- DUCHENE-MARULLAZ, P., ARNOULD, P., LAVARENNE, J. - Confirmation de l'asymétrie fonctionnelle des voies du tonus chronotrope.
C.R. Soc. Biol., 1964, 158 - 873.
- DUCHENE-MARULLAZ, P., ARNOULD, P., SCHAFF, G., LAVARENNE, J., BILLAUD, J. - Influence de la stimulation des voies cardio-accélévatrices sur la conduction auriculo-ventriculaire.
J. Physiol., (Paris) 1966 a, 58 - 512.
- DUCHENE-MARULLAZ, P., ARNOULD, P., SCHAFF, G., LAVARENNE, J., BILLAUD, J. - Comparaison des effets chronotrope, inotrope et dromotrope de l'excitation du stellaire droit chez le chien chloralosé.
C.R. Soc. Biol., 1966 a, 160, 1586-1589.

- DUCHENE-MARULLAZ, P., LAVARENNE, J. - Effet inotrope du tonus cardio-accélérateur.
C.R. Soc., Biol., 1961, 155 - 769.
- DUCHENE-MARULLAZ, P., LAVARENNE J. - Action inotrope négative du tonus cardio-modérateur.
C.R. Soc., Biol., 1962 - 156, 1288.
- DUCHENE-MARULLAZ, P., LAVARENNE, J., SCHAFF, G., LAUTIER, F. - Comparaison des effets sur la conduction auriculo-ventriculaire de la stimulation des ganglions stellaires droit et gauche.
C.R. Soc., Biol., 1968, 162, 426 - 428.
- DUCHENE-MARULLAZ, P., SCHAFF, G., LAUTIER, F., LAVARENNE, J. - Effet dromotrope négatif du propranolol thérape. 1967 a, 22, 1079 - 1084.
- DUCHENE-MARULLAZ, P; SCHAFF, G., LAUTIER, F., LAVARENNE, J. - Influence du propranolol sur la conduction auriculo-ventriculaire chez le chien en différentes conditions expérimentales.
C.R. Soc., Biol., 1967 b, 161, 1082 - 1085.
- DUNLOP, D., SHANKS, R.G. - Selective blockade of adrénocaptive beta-receptors in the heart Brit. J. Pharmacol., 1968, 32, 201 - 218.
- ENGELHART, A. - Methode zur auswertung von β -adrenolytica am isolierten herz vorlof.
Arch. exp. Path. Pharmac., 1965, 250, 245 - 246.
- FITZGERALD, J.D. - Perspectives in adrenergic beta-receptor blockade Clin., Pharmacol., ther., 1969, 10, 292 - 306.
- FOLLE, L.E., AVIADO, D.M. - Cardio vascular effects of anoxia and the influence of a new adrenergic receptor blocking drug.
J. Pharmacolog. exp., ther., 1965, 149, 79 - 90
- GIUDICELLI J.F., SCHMITT H and BOISSIER J.R. - Studies on dl. 4 - (2 hydroxy - 3 - isopropylaminoproxy) - indole (LB 46) a new potent beta adrenergic blocking drug.
J. Pharmacol. exp. ther. 1969, 168, 116 - 126.

- GRANDJEAN (T.) - The effect of adrenergic beta blockade in angina pectoris - Schweiz - Med. Wchnschr 1967, 97, 1559 - 1564.
- GRANDJEAN, T., RIVIER, J.L. - Effects hemodynamiques des inhibiteurs des recepteurs adrénergiques pendant le catheterisme cardiaque - Comparaison entre le propranolol (inderal) et la substance Ciba 39089 - Ba - Cardiologia 1966, 49, 139 - 141.
- HAHN, R., PENDLETON, R.G., WARDELL, J.R. - A comparative study of the beta adrenergic blocking activities of propranolol and INPEA. J. Pharmacol. exp. ther., 1968, 161, 111 - 121.
- HALEY, T.J., GILDLEY, J.T. - Pharmacological comparison of R. (+) S. (-) and racemic secobarbital in mice - Eur. J. Pharmacol., 1970, 9, 358 - 361.
- HOWE, R., SHANKS, R.G. - Optical isomers of Propranolol Nature, 1966, 210, 1336 - 1338
- JAMES, T.N., NADEAU, R.A. - Chronotropic and vagal blocking effects of D.C.I. studied by direct perfusion of the sinus node J. Pharmacol. exp. ther. 1963, 140, 73 - 78.
- JOURDAN, F. - Le tonus cardio-accélérateur. Arch. int. Pharmacodyn. ther., 1962, 140, 115 - 121.
- KATZ, R.L., LORD, C.O., ENKINS, K.E. - Anesthetic dopamine cardiac arrhythmias and their prevention by beta-adrenergic blockade. J. Pharmacol. exp. ther. 1967, 158, 40 - 45.
- LARSEN, A.A., LISH, P.M. - A new bio-isoster : alkylsulphoamido phenethanol amine - nature, 1964, 203, 1283 - 1284.
- LAUBIE, M., DROUILLAT, M. - Effects hemodynamiques du propranolol chez le chien. Arch. Int. Pharmacodyn. ther. 1968, 175, 470 - 481.

- LEVY, J.V. - Myocardial and local anesthetic actions of β -adrenergic receptor blocking drugs - relationship to physio-chemical properties.
Eur. J. Pharmacol., 1968 - 2 - 250 - 257.
- LEVY, J.V., RICHARDS V. - Inotropic and chronotropic effects of a series of β -adrenergic blocking drugs - structure activity relationships.
Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1966, 122, 373 - 379.
- LUCCHESI B.R. - The effects of pronethalol and its dextro-isomer upon experimental cardiac arrhythmias
J. Pharmacol. exp. ther., 1965, 148, 94 - 99.
- LUCCHESI, B.R., WHITSITT, L.S., STICKNEY, J.L., - anti-arrhythmic effects of beta-adrenergic blocking agents
Ann. N. Y. Acad. Sci., 1967, 139, 940 - 951.
- MEESTER, W.D., HARDMAN, H.F., BARBDRIAK, J.J., - Effect of various adrenergic blocking agents in isolated rabbit and turtle heart.
J. Pharmacol. exp. ther. 1965, 150, 34 - 40.
- MC. KENNA, D.H., CORLISS, R.J., SIALER, S., ZARNS TORFF N.C., CRUMPTON, C.W., ROWE, G.G. - Effect of propranolol on systemic and coronary hemodynamics at rest and during simulated exercise. Circulation Res., 1966, 19, 520 - 527.
- MORALES - AGUILERA, A., VAUGHAN - WILLIAMS, E.M. - The effects on cardiac muscle of β -receptor antagonists in relation to their activity as local anaesthetics -
Brit. J. Pharmacol., 1965, 24, 332 - 338.
- MORAN, N.C., PERKINS, M.E. - Adrenergic blockade of the mammalian heart by a dichloroanalogue of isoproterenol
J. Pharmacol. exp. ther., 1958, 124, 223 - 227.
- NAKANO J., KUSAHARI, T. - Effect of β -adrenergic blockade on the cardio vascular dynamics.
Am. J. Physiol., 1966, 210, 833 - 837.
- PARMLEY, W.W., BRAUNWALD, E. - Comparative myocardial depressant and antiarrhythmic properties of d-propranolol - dl. propranolol and quinidine -
J. Pharmacol. exp. ther. 1967, 158, 11 - 21.

- PARRATT, J.R., WADSWORTH, R.M. - Myocardial and haemodynamic effects of the beta-adrenoceptor blocking drug alprenolol (H 56/28) in anaesthetized cats.
Biol. J. Pharmacol., 1969, 37, 357 - 366.
- PATIL, P.N. - Steric aspects of adrenergic drugs optical isomers of beta adrenergic receptor antagonists
J. Pharmacol. exp. ther., 1968, 160, 308 - 314.
- POWELL, C.E., SLATER, I.M. - Blocking of inhibitory adrenergic receptors by a dichloro analog. of isoproterenol.
J. Pharmacol. exp. ther., 1958 - 122, 480 - 488.
- RAPER C., JOWETT A. - Antifibrillatory and anti adrenaline activity of β receptor blocking drugs Eur.
J. Pharmacol. 1967, 1, 353 - 362.
- ROUSE W. - Effects of propranolol and ouabain on the conducting system of the heart in dog.
Amer. J. Cardiol. 1966, 18, 406 - 413.
- SAAMELI. K - Untersuchungen mit β -rezeptoren blockern am isolierten meerschweinchenherz Helv.
Physiol. Acta. 1967, 25, C.R. 219 - C.R. 221.
- SHANKS, R.G. - The effects of propranolol on the cardiovascular responses to isoprenaline adrenaline and noradrenaline in the anaesthetized dog Brit.
J. Pharmacol., 1966 a, 26, 322-331.
- SHANKS, R.G. - The Pharmacology of beta-sympathetic blocked
Amer. J. Cardiol., 1966 b, 18, 308 - 316.
- SOMANI, P., BACHAND, R.T., MURMANN, W., ALMIRANTE, L. - Structure activity relationship in a series of adrenergic β blocking agents related to - 1 - (4 - nitrophenyl) 1 - hydroxy - 2 - isopropylaminoethane (INPEA)
J. Med. Chem., 1966, 9, 823 - 825.
- SOMANI, P., FLEMING, J.G., CHAN, G.K., LUM, B.K.B., - Antagonism of epinephrine - induced cardiac arrhythmias by 4 (2 isopropyl amino-1- hydroxy ethyl) methane sulfoanilide (MJ 1999).
J. Pharmacol. exp. ther., 1966, 151, 32 - 37.

- SOMANI, P., LUM, B.K.B. - The antiarrhythmic actions of beta-adrenergic blocking agents
J. Pharmacol. exp. ther., 1965, 147, 194 - 204.
- TEOTINO, V.M., POLOFRIZ, L., STEIS, G., DELLA BELLA, D. - synthesis and pharmacological properties of some derivatives of p-aminophenylethanolamine.
J. Pharm. Pharmacol. 1963, 15, 26 - 33.
- TURNER, A.S., WILSON, D.F. - A single-blind trial of trasacor (Ciba 39, 089 Ba) in angina pectoris - Proc. Fourth. Asian Pacific Congress of Cardiology 1969 - à paraître (in Fitzgerald, 1969).
- VAUGHAN-WILLIAM, E.M. - Mode of action of β -receptor antagonists on cardiac muscle.
Amer. J. Cardiol., 1966, 18, 399 - 405.
- WHITSITT, L.S., LUCCHESI, B.R. - The cardiac beta adrenergic receptor blocking actions of propranolol and its stereoisomers -
Life. Sci. 1967 a, 6, 939 - 950.
- WHITSITT, L.S., LUCCHESI, B.B. - Effects of propranolol and its stereo-isomers upon coronary vascular resistance.
Circulation Res. 1967 b, 21, 305-317.
- WOLFSON, S., HEINLE, R.A., HERMAN, M.V., KEMP, H.G., SULLIVAN, J.M., GORLIN, R. - Propranolol and angina pectoris
Amer. J. Cardiol., 1966, 18, 345 - 353.

TABLE DES MATIERES

	<u>Pages</u>
<u>INTRODUCTION</u>	1
<u>I- CHAPITRE : MATERIEL ET METHODES</u>	8
1 - Principe	8
2 - Méthodes	9
3 - Protocole expérimental	9
4 - Substances utilisées	10
5 - Calcul statistique	12
<u>II- CHAPITRE : ACTION DE L'INPEA SUR LA CONDUCTION AURICULO-VENTRICULAIRE</u>	13
1- <u>Effets de l'INPEA racémique sur la conduction auriculo-ventriculaire</u>	13
a) animal atropiné	13
b) animal atropiné + bistellectomisé	15
c) après propranolol	15
d) discussion	17
2- <u>Effets de l'INPEA lévogyre</u>	20
a) animal atropiné	20
b) animal atropiné + bistellectomisé	20
c) après propranolol	20
d) discussion	24

3- <u>Effets de l'INPEA dextrogyre</u>	26
a) animal atropiné	26
b) animal atropiné + bistellectomisé	26
c) après propranolol	29
d) discussion	29

4- <u>Effets du mélange INPEA lévoqyre + INPEA</u> <u>dextrogyre</u>	31
animal atropiné + bistellectomisé	31

5- <u>Discussion</u>	34
----------------------------	----

III- CHAPITRE : ACTION DU PROPRANOLOL SUR LA CONDUCTION AURICULO-VENTRICULAIRE

39

1- <u>Effets du propranolol forme racémique sur</u> <u>la conduction auriculo-ventriculaire</u>	39
a) animal atropiné	39
b) animal atropiné + bistellectomisé	41
c) discussion	41

2- <u>Effets du propranolol lévoqyre</u>	44
animal atropiné + bistellectomisé	44

3- <u>Effets du propranolol dextrogyre</u>	45
a) animal atropiné	45
b) animal atropiné + bistellectomisé	45
c) discussion	49

4) <u>Discussion</u>	50
<u>IV- CHAPITRE : DISCUSSION GENERALE</u>	53
<u>CONCLUSIONS</u>	55
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	58

